

SEROLOGISCHE UND
IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
IN DER POSTOPERATIVEN
ÜBERWACHUNG VON RISIKOPATIENTEN
BESTIMMUNG DER SPEZIFISCHEN
ANTIKÖRPER GEGEN DIE O-ANTIGENE
PATIENTENEIGENER GRAM-NEGATIVER
BAKTERIEN UND QUANTITATIVE MESSUNG
DER IMMUNGLOBULINE SOWIE DES
C-REAKTIVEN PROTEINS

Susanne März

*Liss
München
1984*

Aus dem Max von Pettenkofer-Institut für
Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Deinhardt

SEROLOGISCHE UND IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN
IN DER POSTOPERATIVEN ÜBERWACHUNG VON RISIKOPATIENTEN

BESTIMMUNG DER SPEZIFISCHEN ANTIKÖRPER GEGEN
DIE O-ANTIGENE PATIENTENEIGENER
GRAM-NEGATIVER BAKTERIEN UND
QUANTITATIVE MESSUNG DER IMMUNGLOBULINE SOWIE
DES C-REAKTIVEN PROTEINS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Susanne März

aus

Bopfingen

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter : Prof. Dr. G. Schierz
Mitberichterstatter : Prof. Dr. F. Deinhardt
Dekan : Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung : 19. 7. 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

1. Inhalt

1	Meinen Eltern	1
2	in Dankbarkeit gewidmet	2
3.1	Lebensgeschichte des Vaters	3
3.2	Lebensgeschichte der Mutter	4
3.3	Lebensgeschichte des Sohnes	5
3.4	Lebensgeschichte der Tochter	6
3.5	Lebensgeschichte des Enkels	7
3.6	Lebensgeschichte der Enkelin	8
3.7	Lebensgeschichte des Urenkels	9
3.8	Lebensgeschichte der Urenkelin	10
3.9	Lebensgeschichte des Urenkels	11
3.10	Lebensgeschichte der Urenkelin	12
3.11	Lebensgeschichte des Urenkels	13
3.12	Lebensgeschichte der Urenkelin	14
3.13	Lebensgeschichte des Urenkels	15
3.14	Lebensgeschichte der Urenkelin	16
3.15	Lebensgeschichte des Urenkels	17
3.16	Lebensgeschichte der Urenkelin	18
3.17	Lebensgeschichte des Urenkels	19
3.18	Lebensgeschichte der Urenkelin	20
3.19	Lebensgeschichte des Urenkels	21
3.20	Lebensgeschichte der Urenkelin	22
3.21	Lebensgeschichte des Urenkels	23
3.22	Lebensgeschichte der Urenkelin	24
3.23	Lebensgeschichte des Urenkels	25
3.24	Lebensgeschichte der Urenkelin	26
3.25	Lebensgeschichte des Urenkels	27
3.26	Lebensgeschichte der Urenkelin	28
3.27	Lebensgeschichte des Urenkels	29
3.28	Lebensgeschichte der Urenkelin	30
3.29	Lebensgeschichte des Urenkels	31
3.30	Lebensgeschichte der Urenkelin	32
3.31	Lebensgeschichte des Urenkels	33
3.32	Lebensgeschichte der Urenkelin	34
3.33	Lebensgeschichte des Urenkels	35
3.34	Lebensgeschichte der Urenkelin	36
3.35	Lebensgeschichte des Urenkels	37
3.36	Lebensgeschichte der Urenkelin	38
3.37	Lebensgeschichte des Urenkels	39
3.38	Lebensgeschichte der Urenkelin	40
3.39	Lebensgeschichte des Urenkels	41
3.40	Lebensgeschichte der Urenkelin	42
3.41	Lebensgeschichte des Urenkels	43
3.42	Lebensgeschichte der Urenkelin	44
3.43	Lebensgeschichte des Urenkels	45
3.44	Lebensgeschichte der Urenkelin	46
3.45	Lebensgeschichte des Urenkels	47
3.46	Lebensgeschichte der Urenkelin	48
3.47	Lebensgeschichte des Urenkels	49
3.48	Lebensgeschichte der Urenkelin	50
3.49	Lebensgeschichte des Urenkels	51
3.50	Lebensgeschichte der Urenkelin	52
3.51	Lebensgeschichte des Urenkels	53
3.52	Lebensgeschichte der Urenkelin	54
3.53	Lebensgeschichte des Urenkels	55
3.54	Lebensgeschichte der Urenkelin	56
3.55	Lebensgeschichte des Urenkels	57
3.56	Lebensgeschichte der Urenkelin	58
3.57	Lebensgeschichte des Urenkels	59
3.58	Lebensgeschichte der Urenkelin	60
3.59	Lebensgeschichte des Urenkels	61
3.60	Lebensgeschichte der Urenkelin	62
3.61	Lebensgeschichte des Urenkels	63
3.62	Lebensgeschichte der Urenkelin	64
3.63	Lebensgeschichte des Urenkels	65
3.64	Lebensgeschichte der Urenkelin	66
3.65	Lebensgeschichte des Urenkels	67
3.66	Lebensgeschichte der Urenkelin	68
3.67	Lebensgeschichte des Urenkels	69
3.68	Lebensgeschichte der Urenkelin	70
3.69	Lebensgeschichte des Urenkels	71
3.70	Lebensgeschichte der Urenkelin	72
3.71	Lebensgeschichte des Urenkels	73
3.72	Lebensgeschichte der Urenkelin	74
3.73	Lebensgeschichte des Urenkels	75
3.74	Lebensgeschichte der Urenkelin	76
3.75	Lebensgeschichte des Urenkels	77
3.76	Lebensgeschichte der Urenkelin	78
3.77	Lebensgeschichte des Urenkels	79
3.78	Lebensgeschichte der Urenkelin	80
3.79	Lebensgeschichte des Urenkels	81
3.80	Lebensgeschichte der Urenkelin	82
3.81	Lebensgeschichte des Urenkels	83
3.82	Lebensgeschichte der Urenkelin	84
3.83	Lebensgeschichte des Urenkels	85
3.84	Lebensgeschichte der Urenkelin	86
3.85	Lebensgeschichte des Urenkels	87
3.86	Lebensgeschichte der Urenkelin	88
3.87	Lebensgeschichte des Urenkels	89
3.88	Lebensgeschichte der Urenkelin	90
3.89	Lebensgeschichte des Urenkels	91
3.90	Lebensgeschichte der Urenkelin	92
3.91	Lebensgeschichte des Urenkels	93
3.92	Lebensgeschichte der Urenkelin	94
3.93	Lebensgeschichte des Urenkels	95
3.94	Lebensgeschichte der Urenkelin	96
3.95	Lebensgeschichte des Urenkels	97
3.96	Lebensgeschichte der Urenkelin	98
3.97	Lebensgeschichte des Urenkels	99
3.98	Lebensgeschichte der Urenkelin	100
3.99	Lebensgeschichte des Urenkels	101
3.100	Lebensgeschichte der Urenkelin	102

GLIEDERUNG

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Material und Methoden</u>	3
2.1.	Testseren	3
2.2.	Bakterienstämme	3
2.3.	Technik des Antikörpernachweises gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien nach E. Neter	3
2.4.	Absorptionsversuche	7
2.5.	Nephelometrische Bestimmung der Immunglobuline Ig G und Ig M sowie des CrP	8
3.	<u>Auswahl der Patienten und Gruppeneinteilung</u>	9
4.	<u>Ergebnisse</u>	17
4.1.	<u>Ergebnisse der Vorversuche zur Methodik</u>	17
4.1.1.	Erythrozyten	17
4.1.2.	Ergebnisse der Schachbrett-Titration zur Ermittlung der optimalen Antigenkon- zentration	19
4.1.3.	Ergebnisse der Absorptionsversuche	21
4.2.	<u>Ergebnisse der klinischen und klinisch- chemischen Untersuchungen</u>	24
4.2.1.	Primärer Infektionsherd	24
4.2.2.	Temperatur, Leukozyten, Thrombozyten	24
4.2.3.	Positive Blutkultur bei Sepsis	27
4.3.	<u>Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen</u>	28
4.4.	<u>Ergebnisse der serologischen Untersuchungen</u>	33
4.4.1.	Bildung von spezifischen Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien	33
4.4.2.	Beziehung zwischen Antikörperantwort und verschiedenen Phasen des klinischen Verlaufs	48
4.4.3.	Beziehung zwischen Antikörperantwort und Grunderkrankung	51

4.4.4.	Beziehung zwischen Antikörperantwort und Erreger	52
4.5.	<u>Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline Ig G und Ig M</u>	55
4.5.1.	Immunglobulin G	56
4.5.2.	Immunglobulin M	57
4.6.	<u>Ergebnisse der quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins</u>	62
5.	<u>Diskussion</u>	68
6.	<u>Zusammenfassung</u>	90
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	93

Firmenverzeichnis

Beckman Instruments GmbH, München
 Behring Werke Ag, 3550 Marburg
 Biotest Pharma GmbH, 6072 Dreieich
 Difco Laboratories, Detroit, Mich., USA
 Flow Laboratories, 5309 Meckenheim

1. EINLEITUNG

Die Familie der Enterobakterien sowie *Pseudomonas aeruginosa* spielen als Erreger von Hospitalinfektionen in den letzten Jahren eine ständig wachsende Rolle. Als opportunistisch pathogene Keime können sie vor allem für durch Krankheit, Operation oder andere therapeutische Maßnahmen geschwächte Patienten zum Auslöser lebensbedrohlicher Komplikationen werden. Dies gilt verstärkt für Patienten, bei denen postoperativ Intensivpflege notwendig wird. Sie sind in ihrer Abwehrlage außerordentlich geschwächt und Maßnahmen wie maschinelle Beatmung, zentrale Venenkatheter und Blasenkateter erhöhen das Infektionsrisiko erheblich.

KEOGH, NORTH und Warburton (32) berichten 1947 erstmals darüber, daß sich bakterielle Antigene (Polysaccharide) an die Oberfläche von Erythrozyten anlagern und von homologen antibakteriellen Antikörpern agglutiniert werden. Diese indirekte oder passive Hämagglutination zeichnet sich durch hohe Sensitivität aus und ermöglicht es Antikörper nachzuweisen, wo die gewöhnliche Agglutination versagt. E. NETER und Mitarb. greifen 1952 diese Methode auf und veröffentlichen 1956 die erste grundlegende Darstellung über die Technik der passiven Hämagglutination und die Möglichkeiten ihrer diagnostischen Anwendung bei Infektionen durch gram-negative Erreger (43,46,47). Zahlreiche Untersuchungen über die Bedeutung dieser Methode in der Diagnostik von infektiösen Darmerkrankungen, insbesondere Salmonellen, sowie für epidemiologische Studien folgen (46,47,48,49).

Praktische Anwendung findet die indirekte Hämagglutination bisher vor allem in der Diagnostik von Harnwegsinfektionen. Der Nachweis von spezifischen antibakteriellen Antikörpern läßt in hohem Maße auf die Beteiligung

parenchymatöser Organe schließen (1,2,31).

Sinn der vorliegenden Arbeit ist es, die Bedeutung serologischer und immunologischer Untersuchungen für Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von vorwiegend durch gram-negative Bakterien verursachten, postoperativen Infektionen darzustellen. Das Hauptgewicht liegt dabei auf der Bestimmung des spezifischen Antikörpertiters gegen die patienteneigenen Erreger mittels passiver Hämagglutination. Dafür ausgewählt wurden 47 Patienten, die postoperativ auf der Intensivstation überwacht wurden. Es wird der Versuch unternommen, die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit dem klinischen Verlauf zu vergleichen, um damit Rückschlüsse für die praktische Diagnostik zu ziehen.

Parallel zu den spezifischen Antikörpertitern werden die Immunglobuline Ig G und Ig M sowie, als unspezifischer Entzündungsparameter, das C-reaktive Protein quantitativ bestimmt, um den Wert dieser einfach auszuführenden Untersuchungen für die postoperative Verlaufsbeobachtung zu prüfen.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Testseren

Das Untersuchungsmaterial bestand aus insgesamt 328 Serumproben von 47 Patienten der chirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, die sich operativen Eingriffen im Bauchraum unterziehen mußten. Die erste Blutentnahme erfolgte entweder vor oder direkt im Anschluß an die Operation, weitere dann in unterschiedlichen Abständen während des postoperativen Verlaufs.

Die Seren wurden bei - 20° C aufbewahrt.

2.2. Bakterienstämme

Von allen Patienten wurden während des gesamten postoperativen Beobachtungszeitraums Abstriche von Laparotomiewunden, aus Abdominaldrainagen, aus endo- und transtrachealen Absaugungen, sowie Blutkulturen und Urinproben bakteriologisch untersucht. Die isolierten Keime wurden mittels üblicher Routinemethoden im Diagnostiklabor des Max von Pettenkofer-Instituts differenziert. Die für die Untersuchung relevanten gram-negativen Keime wurden in Peptonagar-Röhrchen bei 4° C aufbewahrt. Eine Überimpfung der insgesamt 140 Kulturen erfolgte alle drei Monate.

2.3. Technik des Antikörpernachweises gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien nach E. Neter.

Prinzip :

Das Prinzip der passiven Hämagglutination zum Nachweis von Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien beruht darauf, daß bestimmte lösliche Bestandteile der Bakterienoberfläche (Lipopolysaccharide)

durch Inkubation an die Oberfläche von Erythrozyten fixiert werden können. Die Adsorption des Antigens ist abhängig von Antigenkonzentration, Inkubationszeit und der Konzentration der roten Blutkörperchen (43).

Die so modifizierten Erythrozyten können dann bei Anwesenheit homologer antibakterieller Antikörper agglutinieren, d.h. die Antigen-Antikörper-Reaktion kann makroskopisch sichtbar gemacht werden. Mit der passiven Hämagglutination werden insbesondere Antikörper der Klasse Ig M, aber auch der Klasse Ig G, erfaßt.

Die passive Hämagglutination wurde in einer Modifikation der von E. NETER und Mitarbeitern beschriebenen Methode durchgeführt (43, 46, 47).

2.3.1. Herstellung des Antigens

Materialien :

Peptonagar-Platten

Trypticase-Soja-Bouillon

brain-veal-agar (Fa. Difco)

Kolle-Flaschen (Fa. Difco)

sterile NaCl 0,85%

Zur Herstellung des Antigens werden die Bakterien zunächst auf Peptonagar-Platten überimpft und bebrütet. Am nächsten Tag wird je eine Kolonie in Trypticase-Soja-Bouillon suspendiert und erneut über Nacht bebrütet. 0,05 ml der Bouillon dienen zur Beimpfung einer mit brain-veal-agar beschichteten Kolle-Flasche. Nach Inkubation über 18 bis 20 Std. bei 37° C wird der Bakterienrasen mit 25 ml steriler Kochsalzlösung (0,85%) abgeschwemmt und 60 min bei 100° C im Wasserbad gekocht. Durch das Kochen geht das hitzestabile Lipopolysaccharid-O-Antigen in Lösung, während hitzelabile Proteine denaturiert werden. Gleichzeitig verändert sich das lösliche Antigen so, daß es sich

leichter an die Erythrozyten adsorbieren läßt. Die Bindungsfähigkeit für homologe Antikörper wird dadurch nicht beeinträchtigt (44) . Um gelöste und feste Bestandteile voneinander zu trennen, zentrifugiert man die Suspension bei 23 500 g 30 min in der gekühlten Zentrifuge (11) . Der Überstand enthält hauptsächlich das gebrauchsfertige Lipopolysaccharid, in geringer Menge K-Antigen sowie vier weitere antigene Komponenten unbekannter Natur (30) . Zur Konservierung wurden jeweils 20 ml der Antigenlösung lyophilisiert und im Exsikkator aufbewahrt. Pro Milliliter Lösung konnten im Mittel 8 mg Trockensubstanz gewonnen werden.

2.3.2. Erythrozyten

Für die Tests können entweder Humanerythrozyten der Blutgruppe 0, Rh positiv, oder Blutkörperchen von verschiedenen Tierarten wie Hund, Kaninchen, Hammel, Meerschweinchen, Ratte und Huhn eingesetzt werden (43). Bei Verwendung von Tiererythrozyten müssen die zu untersuchenden Seren jedoch zuvor mit den Zellen der jeweiligen Tierart absorbiert werden, um eine Agglutination der Erythrozyten durch heterologe Antikörper zu vermeiden.

Die Tests der vorliegenden Studie wurden mit Humanerythrozyten der Blutgruppe 0, Rh positiv, durchgeführt. Da sich die Untersuchungen über einen längeren Zeitraum hinausziehen, wurden die Erythrozyten formalinisiert und als 25%-ige Suspension unter Zusatz von 0,2% Formalin konserviert. Die Blutkörperchen waren bis zu 6 Monaten gebrauchsfähig.

2.3.3. Quantitative passive Hämagglutination

Im Gegensatz zu der von E. Neter beschriebenen Röhrchentechnik wurden die Untersuchungen dieser Studie in Mikrotiter-Spitzbodenplatten (Fa. Flow Lab.) durchgeführt.

Reagenzien :

Humanerythrozyten, Blutgruppe O, Rh positiv

PBS (Phosphat-gepufferte Salzlösung, pH 7,4)

BSA (Rinderserum-Albumin)

Durchführung :

Zunächst werden die Erythrozyten dreimal mit PBS gewaschen, um das zur Konservierung zugesetzte Formalin zu entfernen. Zur Sensibilisierung der Erythrozyten wird mit Antigen-Kochextrakt in einer Konzentration von 0,5 mg/ml und Erythrozytensediment eine 2,5%-ige Suspension hergestellt und diese 30 min bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Die optimale Antigenkonzentration muß durch eine Schachbrett-Titration ermittelt werden. Im Anschluß daran werden die Blutkörperchen erneut dreimal mit PBS gewaschen, um überschüssiges Antigen zu entfernen. Mit PBS-BSA (Zusatz von 0,1% BSA) wird eine 1%-ige Erythrozytensuspension hergestellt. Die Testseren werden zur Komplementinaktivierung 30 min bei 56° C im Wasserbad inkubiert.

Testansatz :

In cup 2 bis 12 einer Mikrotiterplatte werden jeweils 50 µl BSA-Puffer (0,1%) vorgelegt. Von 100 µl des 1:10 vorverdünnten Testserums in cup 1 werden 50 µl in cup 2 usw. bis cup 12 überpipettiert. Daraus resultiert eine Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2 von 1:10 bis 1:10240. Zu diese Ansätzen werden 50 µl der 1%-igen Erythrozytensuspension zugegeben.

Beurteilung :

Nach zweistündiger Inkubation in der feuchten Kammer bei Raumtemperatur kann der Test makroskopisch abgelesen werden. Als Antikörpertiter gilt die höchste Serumverdünnung in der noch eine Agglutination der Erythrozyten erkennbar ist. Die positiven Befunde wurden nach verschiedenen Agglutinationsgraden mit +/ ++/ +++ gekennzeichnet.

Kontrollen :

Als Kontrollen werden eine Antigenkontrolle (50µl sensibilisierte Erythrozyten + 50µl BSA-Puffer) und eine Serumkontrolle (50µl Serum, 1:10 verdünnt, + 50µl nicht-sensibilisierte Erythrozyten) mitgeführt.

In den Fällen, in denen es bei Verwendung von lyophilisiertem Antigen zur Agglutination in der Antigenkontrolle kam, wurden die Tests mit frisch hergestelltem Antigen-Kochextrakt in entsprechender Verdünnung wiederholt.

Trat in den Serumkontrollen eine Agglutination auf, d.h. waren Antikörper gegen nicht-sensibilisierte Humanerythrozyten in den Testseren vorhanden, mußten diese nach folgendem Schema absorbiert werden:

Absorption :

Zu 0,8 ml Patientenserum, 1:10 verdünnt, werden 0,2 ml Blutkörperchensediment gegeben. Nach 30 min Inkubation im Wasserbad werden die Blutkörperchen wieder abzentrifugiert.

2.4. Absorptionsversuche

Konnten bei einem Patienten Antikörper gegen die O-Antigene mehrerer gram-negativer Bakterien nachgewiesen werden, wurden Absorptionsversuche abgeschlossen, um die infolge der großen Antigenvielfalt

und -gemeinschaft innerhalb dieser Erregergruppe möglichen Kreuzreaktionen zu erfassen.

Die Absorption erfolgte nach folgendem Schema :

1. Vorbereitung der Keimsuspension wie unter 2.3.1.
2. Pro Keim je zwei mit brain-veal-agar beschichtete Kolle-Flaschen beimpfen und über Nacht bebrüten.
3. Bakterienrasen mit je 10 ml steriler NaCl (0,85%) abschwemmen, Suspension 15 min im Dampftopf bei 121° C erhitzen.
4. Die abgetöteten Bakterien nun dreimal mit steriler NaCl waschen und bei 5000 rpm 15 min abzentrifugieren.
5. Das Sediment mit je 1 ml steriler NaCl resuspendieren und auf zwei Portionen à 0,5 ml aufteilen.
6. Zum Sediment werden nun 0,5 ml Patientenserum, 1:5 verdünnt, gegeben und 1 Std. bei 37° C im Wasserbad inkubiert.
7. Das absorbierte Serum abzentrifugieren und die Inkubation mit der zweiten Sedimentportion wiederholen.

Die Patientenseren wurden sowohl mit den Keimen absorbiert, für die sie spezifische Antikörpertiter aufwiesen, als auch zusätzlich mit Keimen, für die keine Titer gefunden werden konnten und dann gegeneinander ausgetestet.

2.5. Nephelometrische Bestimmung der Immunglobuline Ig G und Ig M, sowie des C-reaktiven Proteins.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline Ig G und Ig M sowie des CrP erfolgte mittels kinetischer Nephelometrie mit dem Immunchemiesystem von Beckman (ICS-Analyser II). Die Messungen wurden in allen zur Verfügung stehenden Patientenseren durchgeführt.

3. AUSWAHL DER PATIENTEN UND GRUPPENAUFTEILUNG

Kriterium für die Auswahl der Patienten war der Nachweis von gram-negativen Enterobakterien bzw. *Pseudomonas aeruginosa* aus Wundabstrichen, Abdominaldrainagen, endo- und transtrachealen Absaugungen, Blut und anderem Untersuchungsmaterial im Anschluß an abdominalchirurgische Eingriffe. Aufgrund der unterschiedlichen postoperativen Verläufe ließen sich die im Zeitraum von Januar 1980 bis April 1981 ausgewählten Patienten drei Gruppen zuordnen.

Folgende Gruppen wurden unterschieden :

- Gruppe A : Patienten mit ungestörtem postoperativem Heilverlauf (n=13)
- Gruppe B : Patienten mit septischer Allgemeininfektion und Genesung (n=14)
- Gruppe C : Patienten mit septischer Allgemeininfektion und Todesfolge (n=20)

Zur Abgrenzung des Begriffs "septische Allgemeininfektion" wurden folgende Kriterien herangezogen :

1. Erregernachweis am Infektionsherd
2. Temperatur > 38,5° C
3. Leukozytose > 15 000 oder
Leukopenie < 5 000
4. Thrombopenie < 100 000 oder
Thrombozytenabfall > 30%
5. positive Blutkultur

Es wurde hier bewußt der Begriff " septische Allgemeininfektion " gewählt, da definitionsgemäß bei einer Sepsis der Erregernachweis aus dem Blut erbracht werden muß, was im Rahmen dieser Studie nur bei insgesamt 6 Patienten gelang.

3.1. Gruppe A : Ungestörter postoperativer Heilverlauf
(Tab. 3.-1.)

Gemeinsames Kennzeichen innerhalb dieser Patienten-
gruppe war das Fehlen klinischer Zeichen einer
septischen Allgemeininfektion. Es waren lediglich die
bei Operationen im Bauchraum häufig auftretenden
Wundheilungsstörungen zu beobachten. Bei allen Patienten
wurden gram-negative Bakterien aus Wunden, Drainagen,
Trachea u.a. Untersuchungsmaterial isoliert.
Gruppe A wurde als Kontrollgruppe den beiden anderen
Patientenkollektiven gegenübergestellt.

3.2. Gruppe B : Septische Allgemeininfektion und
Genesung (Tab. 3.-2.)

Bei allen Patienten, die dieser Gruppe zuzuordnen
waren, traten im Anschluß an die Operation ernste
Komplikationen auf, wie eitrige Peritonitis, Pneu-
monie oder schwere Wundheilungsstörungen. In allen
Fällen war aufgrund des klinischen Bildes und der
bakteriologischen Befunde eine bakteriämische Ver-
laufsform zu vermuten. Bei einigen Patienten kam es
zu schweren septischen Verläufen mit septischem
Schock (Pat.1,3,5,7,13). Alle Patienten konnten die
Infektion überwinden.

3.3. Gruppe C : Septische Allgemeininfektion und
Todesfolge (Tab. 3.-3.)

Alle Patienten dieser Gruppe verstarben an den Folgen
schwerer postoperativer Infektionen. Bei der Mehrzahl
der Fälle traten septische Allgemeininfektion und
septischer Schock unmittelbar als Todesursache in
Erscheinung, bei den übrigen waren sie , bis auf eine
Ausnahme, zumindest mitverantwortlich. Eine Patientin

verstarb im Blutungsschock (Pat.4). Bei 5 Patienten kam es im Verlauf der Infektion zum manifesten septischen Schock (Pat.8,13,14,15,16).

3.4. Gegenüberstellung der wichtigsten Daten

Das mittlere Lebensalter betrug in Gruppe A 64,8 Jahre, in Gruppe B 55,6 Jahre und in Gruppe C 62 Jahre. Einen Überblick über die Altersverteilung im Einzelnen sowie über Art und Häufigkeit der gestellten Diagnosen gibt Tab. 3.-4. .

Der Anteil maligner Grunderkrankungen betrug in Gruppe A 46 %, in Gruppe B 21,4 % und in Gruppe C 45 %.

Der Beginn der Infektion war mit Erfüllung von 4 der eingangs zur Abgrenzung des Begriffs "septische Allgemeininfektion" herangezogenen Kriterien gegeben (Erregernachweis, Temperaturanstieg, Anstieg oder Abfall von Leuko-und Thrombozyten, positive Blutkultur).

Er lag bei zwei Patienten der Gruppe B bereits präoperativ (Pat.4,10), bei den übrigen trat er durchschnittlich 2,5 Tage nach der Operation auf (1. bis 6. Tag).

In Gruppe C lag der Infektionsbeginn in nur einem Fall vor dem Eingriff (Pat.19), bei den übrigen im Mittel bei 4,7 Tagen postoperativ (1. bis 11. Tag), also deutlich später.

Die Infektionsdauer, d.h. die Zeitspanne vom Infektionsbeginn bis zum Abklingen aller Infektionszeichen bzw. bis zum Tod, betrug in Gruppe B 12,4 Tage (5 bis 28 T.), bzw. 30 Tage in Gruppe C (3 bis 82 T.).

In Gruppe A lag die Zeit von der Operation bis zur Entlassung im Mittel bei 24 Tagen (13 bis 59 T.).

Pat.	Alter	Geschl.	Diagnose
1	70	wbl.	Ileus bei Sigmadivertikulitis
2	66	mnf.	Sigmacarcinom
3	18	wbl.	Bridenileus
4	76	wbl.	Coecumcarcinom
5	63	wbl.	Coecumfistel bei Sigmacarcinom
6	68	wbl.	Rectumcarcinom
7	39	mnf.	Pancreaszyste
8	92	wbl.	Cholelithiasis Gallenblasenempyem
9	75	wbl.	Rectumcarcinom
10	76	mnf.	perforiertes Ulcus duodeni
11	62	wbl.	Sigmadivertikulitis mit Perforation
12	63	wbl.	Verwachsungsileus nach Darmperforation bei Ent- fernung eines Mastdarpolypen
13	74	wbl.	Rectumcarcinom

Tab. 3.-1. : Patientengruppe A : Komplikationsloser Heilverlauf

Pat.	Alter	Geschl.	Diagnosen	Infektionsherd
1	52	mnf.	Choledochusstenose bei chron.Pancreatitis	Pancreasfistel
2	58	wbl.	gemischte Hiatushernie	infiziertes Hämatom Peritonitis
3	50	mnf.	blutendes Ulcus duod.	Aspirationspneumonie Peritonitis
4	64	wbl.	Magenerosionen	Aspirationspneumonie
5	42	mnf.	Bridenileus	Pneumonie, Wund- infektion
6	40	wbl.	Cholelithiasis	Wundinfektion Dünndarmfistel
7	75	mnf.	Dünndarmperforation nach Blutung in die Darmwand	Peritonitis
8	62	mnf.	Verwachsungsileus nach Appendektomie 1936	Wundinfektion Pneumonie
9	48	wbl.	Ileus nach Ovariectomie wegen Zyste	Wundinfektion mit Fasziennekrose
10	42	mnf.	Pylorusstenose;nach BII Anastomosensuffizienz und infiz. Hämatom	intraabdom. Abszeß Wundinfektion
11	68	wbl.	Anus praeter-Insuffi- zienz, Dünndarmileus	Bauchdeckenabszeß mit Fasziennekrose
12	70	mnf.	Pancréascarcinom	Pneumonie Wundinfektion
13	69	wbl.	Sigmacarcinom	Peritonitis
14	36	wbl.	Blutung aus A.lienalis Immunkomplexvasculitis V.a. L.E.d.	intraabdom.Abszeß Wundinfektion

Tab. 3.-2. : Patientengruppe B : Septische Allgemeininfektion
und Genesung.

Pat.	Alter	Geschl.	Diagnosen	Infektionsherd
1	77	wbl.	blutendes Ulcus ventr. chron. myeloische Leukämie	Wundinfektion Peritonitis Pneumonie
2	78	mnf.	perforiertes Gallenblasenempyem	Wundinfektion Pneumonie
3	58	mnf.	Pancreascarcinom	Peritonitis Pneumonie
4	79	mnf.	Rectumcarcinom	Aspirationspneumonie
5	52	mnf.	Ulcus-Rezidiv Haarzell-Leukämie	Peritonitis Pneumonie
6	61	wbl.	Cholelithiasis mit chron.Pancreatitis	karnif. Pneumonie Fisteln, Dekubitus
7	80	mnf.	Cholecyto-, cholangiolithiasis	Peritonitis Pneumonie
8	46	mnf.	Ulcus pept. jejuni	Peritonitis Pneumonie
9	69	wbl.	Dickdarmileus bei Ovarialcarcinom	kotige Peritonitis Pneumonie
10	51	mnf.	Ösophagusvarizenblutung bei Leberzirrhose	Pneumonie Peritonitis
11	68	mnf.	Pancreasnekrosen nach Pancreatitis	Peritonitis, Fisteln Pneumonie
12	60	mnf.	Pancreascarcinom	Peritonitis Pneumonie
13	74	wbl.	Antrumcarcinom mit Fisteln	Peritonitis
14	40	wbl.	Ulcus ventriculi	karnif. Pneumonie Peritonitis
15	50	wbl.	akute Pancreatitis	Peritonitis Pneumonie

Tab. 3.-3. : Patientengruppe C : septische Allgemeininfektion mit Todesfolge.

Pat.	Alter	Geschl.	Diagnosen	Infektionsherd
16	68	mnf.	Sigmacarcinom	Pneumonie Wundinfektion
17	69	wbl.	Hiatushernie	Pneumonie Peritonitis
18	60	mnf.	Cardiacarcinom	karnif. Pneumonie
19	46	wbl.	perforiertes Ulcus duodeni	tox.-allergische Panmyelophthise
20	54	mnf.	Ulcus duodeni	Peritonitis Pneumonie

Tab. 3.-3. : Fortsetzung; Patientengruppe C : septische Allgemein-
infektion mit Todesfolge.

	Gruppe A n=13	Gruppe B n=14	Gruppe C n=20
<u>Alter ($\bar{x}$)</u>	64,8	55,6	62
<u>Altersverteilung :</u>			
15 - 25	1		
26 - 35			
36 - 45	1	4	1
46 - 55		4	6
56 - 65	3	2	4
66 - 75	5	4	5
76 - 85	2		4
86 - 95	1		
wbl. : mnl.	10 : 3	7 : 7	8 : 12
Malignität	6 (46%)	3 (21%)	9 (45%)
<u>Infektionsbeginn</u> (Tage pop.)	-	2,5	4,7
<u>zeitlicher Verlauf (Tage)</u> bis Entlassung	23,8		
bis Erholung nach Infektion		12,4	
bis Tod nach Infektion			30
<u>Diagnosen</u>			
1. maligne Tumoren des			
-Verdauungstrakts	6	2	6
-Genitalbereichs		1	1
-Blutsystems			2
2. Ulcusleiden	1	2	6
3. Cholelithiasis und Gallenblasenempyem	1	1	3
4. Pancreatitis		1	3
5. Ileus verschied. Ursache	1	5	1
6. Divertikulitis	2		
7. Hiatushernie		1	1
8. Pylorusstenose		1	
9. Pancreascyste	1		
10. Ovarialcyste		1	
11. Ösophagusvarizenblutung			1
12. Darmblutung		1	
13. Immunkomplexvasculitis		1	

Tab. 3.-4. : Gegenüberstellung der wichtigsten Daten aus den Patientengruppen A, B und C.

4. ERGEBNISSE

4.1. Ergebnisse der Vorversuche zur Methodik

4.1.1. Erythrozyten

Wie unter 2.3.2. bereits erwähnt, können für die passive Hämagglutination Erythrozyten vom Menschen und von verschiedenen Tierarten herangezogen werden. Da in der von E. Neter und Mitarb. beschriebenen Methode mit menschlichen Blutkörperchen gearbeitet wurde, Hammelblutkörperchen aber leichter verfügbar und daher in jedem serologischen Routinelabor vorrätig sind, wurden vor Beginn der eigentlichen Untersuchung Vergleichstests durchgeführt.

Sie ergaben, daß sich bei Verwendung von Humanerythrozyten die Endpunkte der Antikörpertitration sicherer bestimmen lassen, und daß die Antikörpertiter um ein bis zwei Verdünnungsstufen höher liegen (Tab. 4.1.1.-1.). Ein weiterer Vorteil ist, daß die zu untersuchenden Seren nur in Einzelfällen absorbiert werden müssen.

Vergleichende Tests zwischen formalinisierten und frischen Humanerythrozyten ergaben in beiden Fällen gute Ablesbarkeit und keine signifikanten Unterschiede in den Titerhöhen (Tab. 4.1.1.-2.).

Zusätzlich zu den in den Tabellen dargestellten Beispielen wurden beide Versuchsreihen mit mehreren Patientenserum und unter Verwendung von Antigenpräparationen verschiedener gram-negativer Erreger mit übereinstimmenden Ergebnisse wiederholt.

Serum-Nr.	Pseudomonas O-Antigen		Enterobacter O-Antigen		Klebsiella O-Antigen		E. Coli O-Antigen	
	human	Hbk	human	Hbk	human	Hbk	human	Hbk
2	< 1o	< 1o	2o	8o	1o	1o	< 1o	1o
0	1o	1o	8o	8o	1o	1o	< 1o	1o
8	1o	1o	8o	8o	2o	1o	< 1o	< 1o
9	64o	16o	32o	16o	32o	32o	< 1o	< 1o
12	64o	16o	64o	32o	32o	16o	< 1o	< 1o
13	32o	16o	64o	64o	32o	16o	1o	1o
14	32o	16o	64o	32o	32o	16o	1o	1o

Tab. 4.1.1.-1. : Vergleich zwischen formalinisierten Humanerythrozyten (O, Rh +) und frischen Hammelblutkörperchen (Hbk).
Patient B 13; Antigen lyophilisiert 0,5mg/ml.

Serum-Nr.	Pseudomonas O-Antigen		Enterobacter O-Antigen		Klebsiella O-Antigen		E. Coli O-Antigen	
	nativ	form.	nativ	form.	nativ	form.	nativ	form.
2	< 1o	< 1o	8o	2o	< 1o	1o	< 1o	< 1o
0	2o	1o	16o	8o	2o	1o	< 1o	< 1o
8	4o	2o	16o	8o	< 1o	2o	< 1o	< 1o
9	32o	64o	32o	32o	32o	32o	< 1o	< 1o
12	32o	64o	32o	64o	32o	32o	< 1o	< 1o
13	32o	32o	64o	64o	32o	32o	1o	1o
14	16o	32o	128o	64o	32o	32o	1o	1o

Tab. 4.1.1.-2. : Vergleich zwischen frischen (nativ) und formalinisierten Humanerythrozyten (O,Rh+).
Patient B 13; Antigen lyophilisiert 0,5mg/ml.

4.1.2. Ergebnisse der Schachbrett-Titration zur Ermittlung der optimalen Antigenkonzentration

Da in der Literatur die Angaben über die Antigenkonzentration zur Sensibilisierung der Erythrozyten entweder fehlen (11,46,49) oder differieren (19,47), ferner in den hier durchgeführten Versuchen mit lyophilisiertem und nicht, wie üblich, mit frischgewonnenem Antigen-Kochextrakt gearbeitet wurde, kamen folgende Vorversuche zur Ermittlung der optimalen Antigenkonzentration zur Durchführung:

Im ersten Teil der Vorversuche (Tab. 4.1.2.-1.) wurde, wie in der Literatur beschrieben, mit nativem Antigen-Kochextrakt gearbeitet. Wie aus der Tabelle ersichtlich, liegen bei den Antigenverdünnungen 1:4, 1:16 und 1:64 die Antikörpertiter, d.h. die höchste Serumverdünnung bei der noch eine Agglutination zu erkennen ist, auf gleicher Höhe. Um dieses Ergebnis abzusichern wurden, diese Versuche mehrfach mit dem gleichen Ergebnis wiederholt. Es folgt hieraus, daß man bei Verwendung des nativen Antigens eine Verdünnung innerhalb des Bereichs zwischen 1:4 und 1:64 wählen sollte.

Im zweiten Teil der Vorversuche (Tab. 4.1.2.-2.) wurde nun mit lyophilisiertem Antigen in fortlaufender Verdünnung gearbeitet. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, liegen hier die Antikörpertiter bei den Antigenkonzentrationen 2 mg/ml, 1 mg/ml, 0,5 mg/ml und 0,25 mg/ml auf gleicher Höhe. Da beim Lyophilisieren aus einem Milliliter Kochextrakt im Mittel 8 mg Trockensubstanz gewonnen werden konnten, läßt sich errechnen, daß sich bei den beiden Versuchsreihen die Bereiche konstanter Antikörpertiter weitgehend entsprechen ($1:4 \hat{=} 2 \text{ mg/ml}$, $1:16 \hat{=} 0,5 \text{ mg/ml}$, $1:64 \hat{=} 0,125 \text{ mg/ml}$).

		Antigen 1:1	1:4	1:16	1:64	1:256	1:1024	1:4096
Antiserum								
1 :	10	3	3	3	3	3	3	-
1 :	20	3	3	3	3	3	3	-
1 :	40	3	3	3	3	3	3	-
1 :	80	3	3	3	3	3	3	-
1 :	160	3	3	3	3	3	3	-
1 :	320	3	3	3	3	3	3	-
1 :	640	3	3	3	3	3	1	-
1 :	1280	3	3	3	3	3	-	-
1 :	2560	3	3	3	3	-	-	-
1 :	5120	3	1	1	-	-	-	-
1 :	10240	1	-	-	-	-	-	-
1 :	20480	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 4.1.2.-1. : Ermittlung der optimalen Antigenkonzentration zur Sensibilisierung der Erythrozyten.

Antigen : Salmonella enteritidis - O-Antigen
frischer Kochextrakt.

Antiserum : Salmonella enteritidis-Antiserum
vom Kaninchen (Fa. Behring) .

1-3 = Agglutinationsgrade +, ++, +++

		Antigen mg/ml	32	16	8	2	1	0,5	0,25	0,125	0,031
Antiserum											
1 :	10	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1 :	20	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1 :	40	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1 :	80	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1 :	160	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
1 :	320	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2
1 :	640	3	3	3	3	3	3	3	-	-	-
1 :	1280	2	3	3	3	3	3	3	-	-	-
1 :	2560	-	3	3	3	3	3	2	2	-	-
1 :	5120	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
1 :	10240	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-
1 :	20480	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 4.1.2.-2. : Ermittlung der optimalen Antigenkonzentration zur Sensibilisierung der Erythrozyten.

Antigen : Salmonella enteritidis- O-Antigen,
lyophilisiert.

Antiserum : Salmonella enteritidis-Antiserum
vom Kaninchen (Fa. Behring) .

1-3 = Agglutinationsgrade +, ++, +++

Bei der Untersuchung der Patientenserum wurden die Erythrozyten zunächst mit den Antigenkonzentrationen 2 mg/ml, 0,5 mg/ml und 0,125 mg/ml sensibilisiert, im weiteren Verlauf dann nur noch mit 0,5 mg/ml.

4.1.3. Ergebnisse der Absorptionsversuche

Die Ergebnisse der unter 2.4. beschriebenen Absorptionsversuche sind in Tab. 4.1.3.-1. dargestellt. Zusammenfassend läßt sich feststellen :

1. Nach Absorption des Serums mit dem homologen Stamm ist für diesen kein Antikörpertiter mehr nachweisbar.
2. Nach Absorption des Serums mit dem heterologen Stamm bleibt der Antikörpertiter für den homologen Stamm entweder gleich oder er sinkt um maximal zwei Verdünnungsstufen ab.

Serum mit Anti- körpern gegen (Titer vor Ab- sorption)	absorbiert mit	Absinken des Titers für den homologen Stamm (Verdünnungsstufen)
E. Coli (1:160-1:1280)	E. Coli Enterobacter Citrobacter Klebsiella Proteus mirab. Pseudomonas	kein Titer nachweisbar 1 1 - - -
Enterobacter (1:160-1:640)	Enterobacter Citrobacter Klebsiella Proteus mirab. E. Coli Pseudomonas	kein Titer nachweisbar 1 1 - 1 -
Citrobacter (1:5120)	Citrobacter Enterobacter Klebsiella Proteus mirab. Pseudomonas E. Coli	kein Titer nachweisbar 2 - - 1 1
Klebsiella (1:160-1:640)	Klebsiella Enterobacter Citrobacter E. Coli Proteus mirab. Pseudomonas	kein Titer nachweisbar 2 1 2 - 1
Proteus mirab. (1:1280)	Proteus mirab. Enterobacter Citrobacter Klebsiella E. Coli Pseudomonas	kein Titer nachweisbar 1 1 1 1 1
Pseudomonas (1:320-1:640)	Pseudomonas Enterobacter Citrobacter Klebsiella E. Coli Proteus mirab.	kein Titer nachweisbar 1 1 1 1 1

Tab. 4.1.3.-1. : Ergebnisse der Absorptionsversuche.

Zur Verdeutlichung dieser Ergebnisse sei folgendes
Beispiel angeführt :

Im Serum des Patienten B 13 waren für folgende Keime
spezifische Antikörpertiter nachweisbar :

Enterobacter : 1:640
Klebsiella : 1:160
Pseudomonas : 1:640

Für E. Coli, Citrobacter und Proteus mirabilis ergaben
sich Titer < 1:10.

Die Absorption ergab :

Serum absorbiert mit	getestet mit	Ak-Titer nach Absorption
Enterobacter	Enterobacter	kein Titer nachweisbar
	Klebsiella	1:160
	Pseudomonas	1:320
Klebsiella	Klebsiella	Kein Titer nachweisbar
	Enterobacter	1: 80
	Pseudomonas	1:320
Pseudomonas	Pseudomonas	kein Titer nachweisbar
	Enterobacter	1:640
	Klebsiella	1: 80
und zusätzlich mit		
Citrobacter	Enterobacter	1:160
	Klebsiella	1:160
	Pseudomonas	1:320
Proteus mirab.	Enterobacter	1:640
	Klebsiella	1:160
	Pseudomonas	1:320
E. Coli	Enterobacter	1:320
	Klebsiella	1: 40
	Pseudomonas	1:320

4.2. Ergebnisse der klinischen und klinisch-chemischen Untersuchungen

Gemäß der zur Definition des Begriffs " septische Allgemeininfektion" herangezogenen Kriterien ergaben die klinischen und klinisch-chemischen Untersuchungen die im Folgenden dargestellten Ergebnisse.

4.2.1. Primärer Infektionsherd

In beiden Patientengruppen, in denen postoperativ Infektionen beobachtet wurden (Gr. B und C), stehen Infektionen des Gastrointestinaltrakts (Peritonitis, intraabdomineller Abszeß, Fisteln), bedingt durch die Art der operativen Eingriffe, als primärer Infektionsherd im Vordergrund. An zweiter bzw. dritter Stelle folgen die Pneumonie bzw. schwere Wundinfektionen.

Während bei den Patienten, die postoperativ verstarben, die Pneumonie nur in 5 Fällen als primärer Herd zu nennen ist, entwickelte sie sich , bis auf eine Ausnahme, bei allen Patienten dieser Gruppe sekundär, meist im Zusammenhang mit langfristiger Beatmung. Über Art und Häufigkeit der am Infektionsherd isolierten Erreger wird an anderer Stelle berichtet.

4.2.2. Temperatur, Leukozyten, Thrombozyten

Die Ergebnisse von Temperaturmessung, Leukozyten- und Thrombozytenzählung sind in Abb. 4.2.2.-1. zusammenfassend dargestellt

Temperatur :

Präoperativ ergab die Temperaturmessung im Mittel keine Unterschiede zwischen den drei Gruppen. Direkt im Anschluß an die Operation wurden die durchschnittlich höchsten Temperaturen bei den Patienten gemessen, die

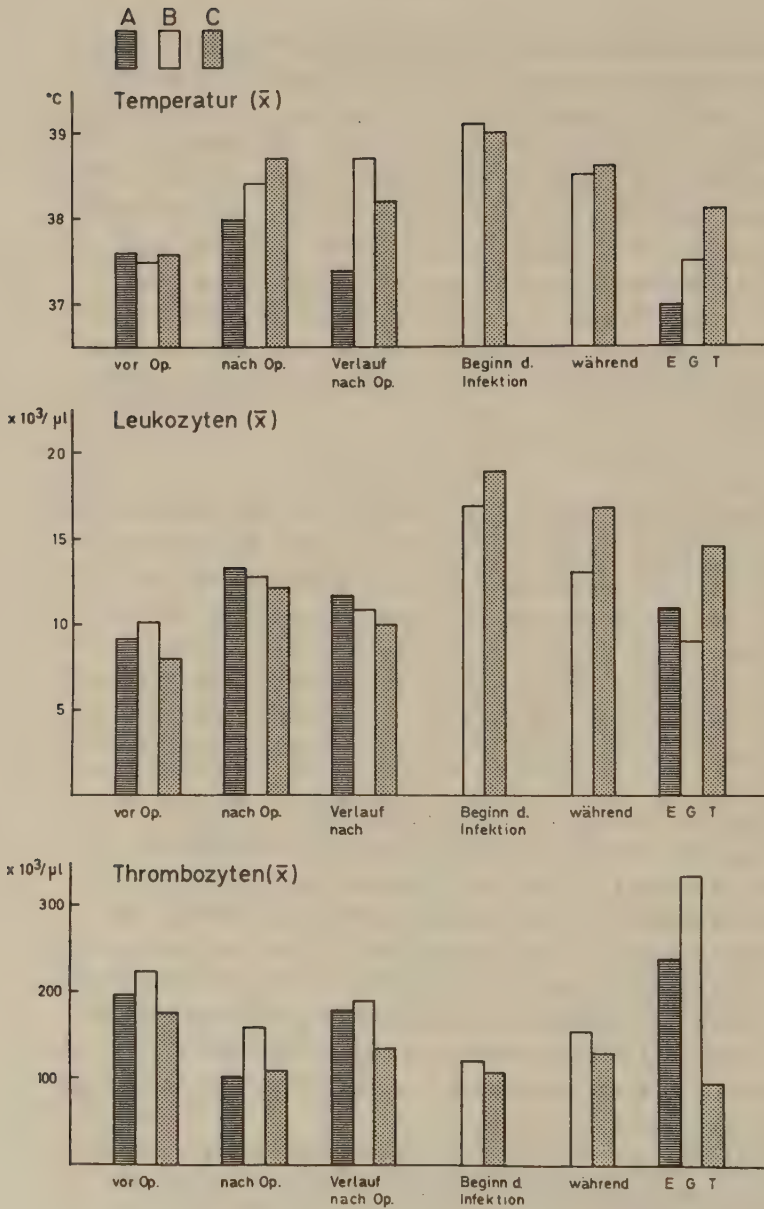
schließlich verstarben (C). Im weiteren Verlauf kehrten sie in der Patientengruppe, die ohne Infektion blieb, zum Normalwert zurück (A), in den beiden anderen Gruppen blieben sie bis zum Auftreten aller definierten Infektionszeichen erhöht. Zu Beginn und während der Infektion bestanden zwischen Gruppe B und C kaum Unterschiede, die Mittelwerte lagen um 39°C bzw. um $38,5^{\circ}\text{C}$. Wie zu erwarten, lagen in der letzten Phase des Beobachtungszeitraums die Werte in Gruppe A und B zum Zeitpunkt von Entlassung bzw. Genesung wieder im Normbereich, während sie in Gruppe C bis zum Tod erhöht blieben.

Leukozyten :

Die Zählung der Leukozyten erfolgte mit dem elektronischen Zählgerät Coulter Counter Modell B. Nicht in die Berechnungen eingeschlossen wurden die Werte von Patienten mit malignen Erkrankungen des Blutsystems, einer Patientin mit toxisch-allergischer Panmyelophthase sowie die Leukozytenwerte von Patienten, die zu Beginn oder während der Infektion stark verminderte Leukozytenzahlen aufwiesen. Letztere werden gesondert erwähnt.

Vor der Operation, unmittelbar danach sowie im anschließenden Verlauf lagen die durchschnittlichen Leukozytenwerte in den drei Gruppen annähernd auf gleicher Höhe. Mit beginnender Infektion stiegen sie in den Gruppen B und C sprunghaft an. Bei den Patienten, die verstarben, lagen sie durchschnittlich höher. Zum Zeitpunkt von Entlassung bzw. Genesung kehrten sie in den Gruppen A und B wieder zum Normbereich zurück, während sie erwartungsgemäß bei den Patienten der Gruppe C bis Todeseintritt erhöht blieben.

In Patientengruppe B war bei zwei Patienten eine Leukopenie zu beobachten (Pat.11,13). Die Werte lagen bei Infektionsbeginn bei $5,0$ bzw. $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$.



Tab. 4.2.2.-1. : Temperatur, Leukozyten und Thrombozyten in den Patientengruppen A, B und C
 E = Entlassung, G = Genesung, T = Tod

In Gruppe C reagierten 4 Patienten zu Beginn der Infektion mit einer Leukopenie (Pat.2,3,4,8). Die Werte lagen zwischen $4,3$ und $5,8 \times 10^3/\mu\text{l}$; bei drei Patienten trat sie während der Infektion in Zusammenhang mit einem septischen Schock mit Werten zwischen $4,1$ und $5,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ auf.

Thrombozyten :

Die Zählung der Thrombozyten erfolgte in der Neubauer-Zählkammer.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, zeigten sich im gesamten Beobachtungsintervall, mit Ausnahme der letzten Phase, keine auffallenden Unterschiede in den durchschnittlichen Thrombozytenwerten der drei Patientengruppen.

Auch der Thrombozytenabfall bei Infektionsbeginn war in beiden Gruppen annähernd gleich stark. Während sich mit Genesung die Thrombozytenwerte in Gruppe B um mehr als das doppelte erhöhten, sanken sie in Gruppe C, wohl im Zusammenhang mit der terminal häufig zu beobachtenden Verbrauchskoagulopathie, weiter ab; die Mittelwerte lagen unter $100.000/\mu\text{l}$.

4.2.3. Erregernachweis im Blut

Der Erregernachweis im Blut ist das wichtigste Kriterium zur Abgrenzung der Sepsis gegenüber der klinischen Verdachtsdiagnose " septische Allgemeininfektion " (8).

Obwohl in vielen Fällen die klinischen, klinisch-chemischen und hämodynamischen Parameter einer Sepsis nachzuweisen waren, konnte nur selten der Erregernachweis aus der Blutkultur erbracht werden, was wohl auf die in der operativen Medizin schon frühzeitig einsetzende Antibiotikatherapie und die perioperative Antibiotikaphylaxe zurückgeführt werden kann. So konnten in Gruppe B nur bei einem Patienten (Pat.7), in Gruppe C dagegen bei 5 Patienten (Pat. 3,4,8,9,14) gram-negative Keime aus der Blutkultur isoliert werden.

4.3. Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen

Tab. 4.3.-1. gibt einen Gesamtüberblick über das Erregerspektrum. In die Darstellung aufgenommen wurden alle isolierten Keime, d.h. nicht nur diejenigen, die am vermeintlichen Infektionsherd gefunden wurden. Auffallend ist der hohe Prozentsatz an gram-positiven Kokken, v.a. an Enterokokken, die bei 87 % aller Patienten in mindestens einem Abstrich zu finden waren. Sie wurden, bis auf wenige Ausnahmen, immer zusammen mit gram-negativen Enterobakterien isoliert. An zweiter Stelle folgt *Staphylokokkus aureus* mit 44,6 %; bei den Patienten, die infolge der Infektion verstarben, war er in 70 % zu finden. Eine Beurteilung der Bedeutung für das Infektionsgeschehen anhand der Befunde serologischer Untersuchungen war für beide Keime im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Bei den gram-negativen Enterobakterien einschließlich *Pseudomonas aeruginosa* stehen *E. Coli* mit 76,5 % und *Pseudomonas aeruginosa* mit 51 % zahlenmäßig im Vordergrund, gefolgt von *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spec.* (v.a. *Proteus mirabilis*) und *Enterobacter cloacae*. Auch hier fällt die zum Teil ungleichmäßige Verteilung innerhalb der Patientengruppen auf. So sind *Pseudomonas aeruginosa* und Keime der *Proteus*-Gruppe in Gruppe C weitaus stärker vertreten als in den Vergleichsgruppen.

In Tab. 4.3.-2. ist die Anzahl der verschiedenen Keime (einschl. Pilze), die bei den einzelnen Patienten isoliert wurden, aufgeführt.

Bei den Patienten der Gruppe C konnten also bis zu acht verschiedene Mikroorganismen während des Krankheitsverlaufs differenziert werden. Dem entspricht auch die Beobachtung, daß innerhalb dieser Gruppe die

Zahl, der pro Abstrich isolierten Keime deutlich höher liegt als in den Vergleichsgruppen. Vor allem mit zunehmender Verschlechterung des Krankheitsbildes vergrößert sich die Zahl der verschiedenen Erreger.

Die Tab. 4.3.-3. und 4.3.-4. geben einen Überblick über den Herkunftsort der gram-negativen Erreger.

Bei 85 % aller Patienten konnten gram-negative Enterobakterien bzw. *Pseudomonas aeruginosa* aus den Drainagen isoliert werden. Es fällt auf, daß dieser Prozentsatz in allen drei Patientengruppen annähernd gleich hoch ist, obwohl bei den Patienten der Gruppe A keine Allgemeininfektionszeichen nachweisbar waren. Ähnlich verhält es sich mit den Wundabstrichen. Lediglich bei den Trachealabsaugungen werden Unterschiede deutlich. So konnten bei 90 % der Patienten der Gruppe C (Infektion mit Todesfolge) Keime aus der Trachea isoliert werden gegenüber 23 % bzw. 57 % in den Gruppen A und B. Dies entspricht der unter 4.2.1. beschriebenen Beobachtung, daß bei 95% der Patienten der Gruppe C primär oder sekundär eine Pneumonie auftrat. Aus der Blutkultur konnten nur bei einem Patienten der Gruppe B (Infektion/Genesung) und bei 6 Patienten der Gruppe C Mikroorganismen als sicherer Beweis für eine Sepsis durch gram-negative Erreger angezüchtet werden. Es wurden in drei Fällen *Pseudomonas aeruginosa*, zweimal *E. Coli* und einmal *Enterobacter cloacae* gefunden.

Über die Häufigkeit von Anaerobiern, die bei Infektionen im Gastrointestinaltrakt von zunehmender Bedeutung sind, kann hier keine Aussage gemacht werden, da zum Zeitpunkt der Studie Untersuchungen auf Anaerobier noch nicht routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt wurden. In einigen Fällen konnten *Bacteroides fragilis* und *Clostridium perfringens* isoliert werden.

	gesamt n = 47	A n = 13	B n = 14	C n = 20
Enterococcus	41	11	11	19
Staphylococcus aureus	21	2	5	14
Staphylococcus epidermidis	13	2	4	7
Streptococcus spec.	7	-	3	4
E. Coli	36	11	9	16
Pseudomonas aeruginosa	24	7	4	13
Klebsiella pneumoniae	19	5	7	7
Proteus spec.	17	5	1	11
Enterobacter cloacae	15	1	6	8
Citrobacter freundii	6	-	3	3
Serratia marcescens	2	-	2	-
Pilze	16	3	-	13

Tab. 4.3.-1. : Erregerspektrum und Häufigkeit der verschiedenen Mikroorganismen in den Patientengruppen A, B und C

Anzahl der verschiedenen Keime	gesamt n = 47	Gruppe A n = 13	Gruppe B n = 14	Gruppe C n = 20
1	1	1	-	-
2	3	2	1	-
3	5	3	2	-
4	18	5	7	6
5	6	2	-	4
6	7	-	3	4
7	4	-	1	3
8	3	-	-	3

Tab. 4.3.-2. : Anzahl der verschiedenen Keime pro Patient.
Häufigkeiten in den Patientengruppen A, B und C

	gesamt n = 47	Gruppe A n = 13	Gruppe B n = 14	Gruppe C n = 20
Wunde	35	10	9	16
Drainage	40	12	12	16
Trachea	27	3	8	18
Blut	6	-	1	5
Urin	14	3	3	8
Sonstiges	20	7	6	7

Tab. 4.3.-3. : Herkunftsort der gram-negativen Erreger.
Sonstiges : intraoperative Abstriche, intra-
abdominelle Abszesse, Fisteln, Vagina, Dekubitus

	Gruppe A (n = 13)			Gruppe B (n = 14)			Gruppe C (n = 20)		
	Wunde	Drain	Trach. Blut Urin So.	Wunde	Drain	Trach. Blut Urin So.	Wunde	Drain	Trach. Blut Urin So.
<i>Enterococcus</i>	6	11	1 1 1 5	5	11	1 1 1 2	11	13	4 1 5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	1	1	4	2	5	9	7 2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		2	1		5	4	1
<i>Streptococcus spec.</i>				2	1		2	2	1
<i>E. Coli</i>	6	8	1 2 2	6	8	2 1 1 4	11	11	12 1 4 5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	6	1	2	3	1	4	8	10 3 4 3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2	2 1	2	5	1 1 3	2	2	5 2
<i>Proteus spec.</i>	4	2	1			1	8	11	7 2
<i>Enterobacter cloacae</i>				4	4	4 1 1 1	5	4	7 1 2 2
<i>Serratia marcescens</i>				2	2				
<i>Citrobacter freundii</i>				2	2		2		1

Tab. 4.3.-4. : Erregerspektrum, aufgeschlüsselt nach Herkunftsort.

So. : intraoperative Abstriche, intraabdominelle Abszesse, Fistel, Vagina, Dekubitus
Trach. : endo- und transtracheale Absaugung

4.4., Ergebnisse der serologischen Untersuchungen

4.4.1. Bildung von spezifischen Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien

Mit Hilfe der passiven Hämagglutination wurde die Bildung von spezifischen Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* untersucht.

Um unter der Vielzahl der beim einzelnen Patienten isolierten Bakterienstämme eine gewisse Auswahl zu treffen, wurden nur die Vertreter einer Spezies in die Untersuchung eingeschlossen, die unterschiedliche Antibiotogramme aufwiesen. Wurden z. B. bei einem Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwei *E. Coli*-Stämme mit übereinstimmenden Antibiotogrammen isoliert, so wurde derselbe Serotyp angenommen (5,8).

Es wurden insgesamt 1150 Titerbestimmungen durchgeführt. Die Befunde dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 4.4.-1. bis 4.4.-3. zusammengefaßt.

Zusätzlich zu den spezifischen Antikörpertitern wurden die Zeitspanne zwischen erster und letzter Serumentnahme, der Herkunftsort des jeweiligen Erregers sowie der wahrscheinliche Infektionsherd in die Tabellen mit aufgenommen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse unter verschiedenen Aspekten zusammengefaßt und anhand einiger Beispiele erläutert.

Zur Bestimmung der Normalantikörper, d. h. der spezifischen Antikörper gegen gram-negative Erreger im Serum gesunder Normalpersonen, dienten die Untersuchungen an den Patienten der Kontrollgruppe A sowie die präoperativ gemessenen Titer in den Gruppen B und C, soweit nicht

schon vor der Operation Infektionszeichen vorlagen. Den in Tab. 4.4.-5. zusammengefaßten Ergebnissen entsprechend wurden für alle Erreger Antikörpertiter $\geq 1:80$ oder Titerbewegungen um mindestens drei Verdünnungsstufen als signifikant gewertet.

Signifikante Erhöhungen der spezifischen Antikörpertiter fanden sich in Gruppe A bei zwei Patienten (15,4%), in Gruppe B und C bei jeweils 10 Patienten (71,4% bzw. 50%).

Der Titeranstieg erfolgte durchschnittlich 5,5 Tage nach Infektionsbeginn, bei einer Streubreite von 3 bis 11 Tagen. Maximale Titer werden nach durchschnittlich 10 Tagen (4 bis 16 Tagen) erreicht. Den typischen zeitlichen Verlauf einer Immunantwort zeigt Beispiel 1.

Bei zwei Patienten der Gruppe B (Pat.3,4) sowie bei drei Patienten der Gruppe C (Pat.2,8,10) sanken die Antikörpertiter nach einem signifikanten Anstieg bis annähernd auf den Ausgangswert ab. Der Abfall erfolgte in Gruppe B am 24. bzw. 28. Tag nach Infektionsbeginn, in Gruppe C am 12., 13. und 27. Tag. Beispiel 2 und 3 zeigen typische Titerverläufe aus diesen beiden Patientengruppen. In Beispiel 4 stand der Abfall des Antikörpertiters in direktem zeitlichem Zusammenhang mit einem septischen Schock.

Während des gesamten Krankheitsverlaufs gleichbleibend hohe Titer um 1:320 fanden sich in den Gruppen A und C bei jeweils zwei Patienten (A:Pat.5,8; C:Pat.6,9), in Gruppe B bei drei Patienten (Pat.5,6,10). Bemerkenswert ist, daß bei den Patienten mit manifester Infektion für jeweils einen weiteren Keim signifikante Titererhöhungen gemessen wurden.

In insgesamt 39 Fällen wurden Antikörpertiter gegen verschiedene gram-negative Erreger oder verschiedene Vertreter einer Erregerspezies bestimmt. 8 Patienten der Gruppe B (Pat.3,5,6,8,10,13,14) und 7 Patienten der Gruppe C (Pat.2,6,8,10,14,15,20) bildeten Antikörper gegen verschiedene Stämme. Die Beispiele 5, 6 und 7 zeigen typische Ergebnisse dieser parallelen Titerbestimmungen.

Titererhöhungen von < 1:10 auf 1:40, grenzwertige Schwankungen also, wurden bei jeweils drei Patienten der Gruppen A und B (A:Pat.1,2,11; B:Pat.7,11,13) und bei 4 Patienten der Gruppe C (Pat.3,4,7,8) beobachtet. Es ist zu beachten, daß bei drei dieser Patienten für andere isolierte Keime der Titeranstieg signifikant war (Pat.4,7,8).

Pat.	Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus
1	Pseudomonas	< 1o		4o	1.-23.pop.	Wunde, Drainage
	Pseudomonas	2o		4o		" "
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			" "
	Enterobacter	2o		4o		Trachea
	Proteus mirab.	< 1o	< 1o			Wunde
2	E. Coli	< 1o		4o	1.-16.pop.	Wunde, Drainage
	Klebsiella	< 1o	< 1o			Drainage
3	E. Coli	< 1o	< 1o		1.-10.pop.	Wunde
	Klebsiella	4o	4o			Wunde
4	E. Coli	< 1o	< 1o		vor Op.-12.pop.	Drainage
5	E. Coli	32o		32o	vor Op.-13.pop.	Wunde
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			Wunde, Drainage
6	E. Coli	< 1o	< 1o		pop.-14.pop.	Drainage
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			Wunde
7	Proteus mirab.	2o		4o	1.-15.pop.	Wunde, Drainage
	Pseudomonas	2o		2o		" "
8	E. Coli	64o		16o	vor Op.-9.pop.	intraop, Wunde, Drainage
9	Klebsiella	< 1o		8o	1.-34.pop.	Wunde, Urin, Drain.
	Proteus morg.	< 1o	< 1o			Wunde
10	E. Coli	2o		2o	pop.-14.pop. pop.-4.-14.pop.	Drainage, Trachea
	Klebsiella	2o	16o	2o		Urin
11	E. Coli	< 1o		2o	pop.-17.pop.	Drainage
	E. Coli	< 1o		1o		
	Pseudomonas	< 1o		4o		
12	E. Coli	4o	8o	2o	2.-19.pop.	Wunde, Drainage
	Klebsiella	2o	8o	4o		Wunde
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			Wunde, Drainage
13	E. Coli	2o		2o	1.-21.pop.	Wunde, Drainage
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			" "
	Pseudomonas	< 1o	< 1o			" "

Tab. 4.4.-1 : Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patienten-
gruppe A (Komplikationsloser Heilverlauf).
Titer reziprok.

Pat.	Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
1	Klebsiella E. Coli	10 < 10	10 < 10		vor Op.-32.pop.	Galle intraop. T-Drain "	Pancreasfistel Drainageninfektion
2	Enterobacter Enterobacter Citrobacter	40 80 320	320 1280 5120		7.pop.-27.pop.	Wunde, Drainage Trachea Wunde, Drainage	intraabdom. Abszeß Pneumonie
3	Citrobacter Citrobacter Citrobacter Enterobacter Enterobacter Pseudomonas E. Coli	10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10 < 10	320 160 40 160 40 40 < 10	20 < 10 < 10 20 20 40 < 10	1.-17.-40.pop. " 1.-13.-40.pop. 1.- 9.-40.pop. 1.-40.pop.	Drainage Drainage Drainage intraop.Darm Drainage Trachea Drainage, Trachea Urin Drainage	Aspirationspneumonie lokale Peritonitis
4	Pseudomonas	< 10	< 10		vor Op.-28.pop.	Trachea	Aspirationspneumonie
5	Klebsiella Enterobacter	320 20	640 320	160 320	vor Op.-22.pop.	intraop. Darm, Drainage, Fistel Wunde, Trachea	Pneumonie, Wundinfektion mit Fasziennekrose
6	E. Coli Klebsiella	320 80	160 1280		vor Op.-20.pop.	Drainage Drainage	Wundinfektion Dünndarmfistel
7	E. Coli	< 10	40	< 10	1.-10.-21.pop.	Wunde, Drainage Blut "	Peritonitis
8	Enterobacter E. Coli	< 10 < 10	320 80		1.-16.pop.	Wunde, Drainage "	Peritonitis

Tab. 4.4.-2. : Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe B
(septische Allgemeininfektion und Genesung) liter reziprok

Pat. Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
9 Pseudomonas E. Coli	< 10 < 10	320 < 10		pop.-22.pop.	Wunde, Drainage Wunde	Wundinfektion mit Fasziennekrose
10 E. Coli Serratia marc.	320 20	320 320		1.pop-13.popII	intraop., Wunde Drainage "	intraabdomineller Ab- szeß, Wundinfektion
11 E. Coli Proteus mirab.	< 10 < 10	40 40		vor Op.-10.pop.	Wunde, Drainage, Urin Wunde	Abszeß in oberen Wundpol mit Faszien- nekrose
12 E. Coli	40	640	160	vor Op.-8.-27.pop.	intraop. Galle, Wun- de, Drainage, Trachea Urin	Pneumonie, Peritonitis
13 Klebsiella Enterobacter Pseudomonas	< 10 80 40	640 640 320	320 320 320	pop.-5.-19.pop. pop.-14.-19.pop. pop.-19.pop.	Wunde, Drainage Trachea Wunde, Drainage Trachea "	Peritonitis intraabdom. Abszeß Pneumonie
Pseudomonas E. Coli	< 10 < 10	1280 < 10	640 < 10	pop.-5.-19.pop. pop.-19.pop.	intraop., Wunde, Drainage	
14 Enterobacter Serratia marc.	< 10 < 10	10240 5120	40 80	4.-11.-44.pop. 4.-13.-44.pop.	Wunde, Drainage "	Wundinfektion

Tab. 4.4.-2. : Fortsetzung; Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe B
(septische Allgemeininfektion und Genesung) Iiter reziprok

Pat.	Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
1	E. Coli Proteus morg.	2o < 1o	8o < 1o		1.pop.-12.pop.	Wunde, Drainage Trachea, Wunde	Pneumonie Peritonitis
2	E. Coli E. Coli Klebsiella Enterobacter	< 1o 2o 32o 2o 32o 2o 16o Spontanagglutination der Erythrozyten	< 1o 32o 2o 2o	< 1o 2o 2o	pop.-4.-44.pop. pop.-7.-44.pop. pop.-7.-44.pop.	intraop. Galle Wunde, Trachea Trachea Wunde	Peritonitis Pneumonie
3	Enterobacter	< 1o 4o	< 1o		vor Op.-1.-11.pop.	Wunde, Drainage Trachea, Blut	Peritonitis Pneumonie
4	Pseudomonas E. Coli Enterobacter	< 1o < 1o < 1o	< 1o 4o 8o		1.pop.-8.pop.	Trachea, Blut Wunde Trachea	Pneumonie
5	Enterobacter E. Coli Pseudomonas	< 1o 8o < 1o < 1o	2o < 1o < 1o		1.pop.-28.-44.pop. 1.pop.-44.pop.	Trachea, Urin Trachea, Urin Trachea	Peritonitis Pneumonie
6	E. Coli E. Coli Enterobacter Pseudomonas	8o < 1o < 1o < 1o	16o < 1o 32o 32o		1. Tag eines sept. Schocks bis 28.Tag Trachea " " Urin, Vagina	Urin, Vagina Wunde, Drainage Trachea " " Urin, Vagina	karnif. Pneumonie intraabdom. Abszeß Dekubitalcercera
7	E. Coli E. Coli E. Coli Pseudomonas Klebsiella	2o 4o < 1o 1o < 1o	2o 512o < 1o 1o 4o		1.-21.pop. 1.-13.-21.pop.	Drainage, Trachea Wunde, Drainage Trachea Drainage Drainage	Peritonitis

Tab. 4.4.-3. : Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe C
(septische Allgemeinfektion mit Todesfolge) Iiter reziprok

Pat. Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
8 E. Coli	20	640	20	1.-11.-44.pop.	Wunde, Drainage Trachea "	Peritonitis Pneumonie Fisteln
E. Coli	< 10	40	20	1.-28.-44.pop.		
Enterobacter	10	640	40	1.-11.-44.pop.	Wunde, Trachea	
Citrobacter	10		40	1.-44.pop.	Trachea	
Proteus mirab.	< 10		< 10		Wunde, Drainage	
Proteus morg.	< 10		< 10		"	
Proteus vulg.	< 10		< 10		"	
9 E. Coli	80	160	80	vor Op.-2.-4.pop.	Wunde, Drainage Blut	Peritonitis Pneumonie
Pseudomonas	< 10		< 10		Drainage	
Proteus mirab.	20	20	20	vor Op.-4.pop.	Wunde, Drainage	
10 E. Coli	80	640	160	vor Op.-27.-30.pop.	Wunde, Trachea	Pneumonie Peritonitis
Klebsiella	80	640	320		Trachea, Urin	
11 E. Coli	< 10		< 10	vor Op.-64.pop.	Wunde, Drainage	Pancreasfistel mit lokaler Peritonitis
Pseudomonas	10	40	10	vor Op.-6.-64.pop.	Trachea, Urin	Pneumonie
Klebsiella	10	40	10	"	"	
Klebsiella	< 10		< 10		Trachea, Urin	
Enterobacter	< 10		< 10		Wunde, Fistel	
12 E. Coli	< 10		< 10	1.-11.pop.	Drainage, Urin	Peritonitis Pneumonie
13 E. Coli	< 10		< 10	1.-34.pop.	Wunde, Drainage	Peritonitis
Proteus morg.	< 10		< 10		"	
Proteus vulg.	< 10		< 10		Drainage	

Tab. 4.4.-3. : Fortsetzung; Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe C
(septische Allgemeinfektion mit Todesfolge) liter reziprok

Pat. Erreger	von	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
14 E. Coli	< 10	80	3.-6.-26.pop.	Wunde, Drainage Trachea	karnif. Pneumonie Peritonitis
Pseudomonas	< 10	160	"	Drainage, Trachea Blut	
Pseudomonas	< 10	< 10	"	Drainage, Trachea Urin	
Proteus mirab.	< 10	< 10	"	Drainage	
15 Klebsiella	< 10	320	pop.-48.pop.	Wunde, Drainage Nekrosehöhle	Peritonitis Pneumonie
Proteus mirab.	< 10	1280		"	
16 E. Coli 1,2,3	< 10	< 10	vor Op.-42.pop.	Wunde, Drainage, Dekubitus	Pneumonie Wundinfektion Weichteilphlegmone
Klebsiella	< 10	< 10		Trachea	
Citrobacter	< 10	< 10		Wunde	
Pseudomonas	< 10	< 10		Trachea	
Proteus mirab.	< 10	< 10		Wunde, Trachea Dekubitus	
17 Enterobacter	40	40	vor Op.-52.pop.	Wunde, Drainage Trachea	Pneumonie Peritonitis
18 Pseudomonas	< 10	< 10	vor Op.-15.pop.	Trachea	Pneumonie
Proteus mirab.	< 10	< 10		"	
19 E. Coli	20	40	vor Op.-2.pop.	Wunde, Drainage Trachea	toxisch-allerg- Panmyelophthiase
Pseudomonas	< 10	< 10		Wunde, Drainage	
Proteus mirab.	40	40		"	

Tab. 4.4.-3. : Fortsetzung; Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe C
(septische Allgemeininfektion mit Todesfolge) liter reziprok

Pat. Erreger	von	auf	auf	Zeitraum	isoliert aus	Infektionsherd
20	Proteus mirab.	< 10	80	4. pop.-32. pop.	Wunde, Drainage Trachea	Peritonitis Pneumonie
	Proteus mirab.	< 10	160		"	"
	Proteus vulg.	< 10	< 10		"	"
	Pseudomonas	< 10	< 10		"	"
	Pseudomonas	< 10	< 10		"	"
	Pseudomonas	< 10	< 10		"	"

Tab. 4.4.-3. : Fortsetzung; Ergebnisse der Antikörperbestimmung in Patientengruppe C
(septische Allgemeininfektion mit Todesfolge) iter reziprok

	Gruppe A n = 13	Gruppe B n = 14	Gruppe C n = 20
in mindestens einer Serumprobe Antikörper nachweisbar	84,6% (11)	85,7% (12)	80% (16)
signifikanter Anstieg des Antikörpertiters (mindestens 3 Titerstufen)	15,4% (2)	71,4% (10)	50% (10)
im Verlauf gleichbleibend hohe Antikörpertiter um 1 : 320	2	3	2
signifikanter Titeranstieg und -abfall	1	2	3
Titeranstieg von < 1:10 auf 1:40	3	2 (3)	1 (4)
Titerbewegungen um maximal 2 Verdünnungsstufen	4	0	9

Tab. 4. 4.-4. : Gegenüberstellung der wichtigsten Ergebnisse der Antikörperbestimmung in den Patientengruppen A, B und C.

Erreger	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
E. Coli	< 1:10-1:80	< 1:10-1:80	< 1:10-1:80
Klebsiella pneumoniae	< 1:10-1:80	< 1:10-1:80	< 1:10-1:80
Enterobacter cloacae	1:20-1:80	< 1:10-1:80	< 1:10-1:80
Pseudomonas aeruginosa	< 1:10-1:40	< 1:10-1:40	< 1:10-1:10
Proteus spec.	< 1:10	< 1:10	< 1:10-1:20
Citrobacter freundii	-	< 1:10	< 1:10-1:10
Serratia marcescens	-	1:20	-

Tab. 4.4.-5. : Normal-Antikörper in Kontrollgruppe A, präoperativ gemessene Titer in Gruppe B und C.

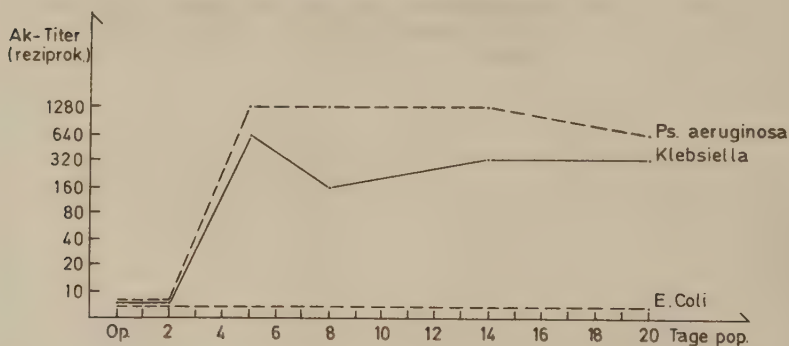


Abb. 4.4.-1. : Beispiel 1 : Typischer zeitlicher Verlauf einer Immunantwort.

Patientengruppe B (Infektion und Genesung)

Patient 13; 69 J., Sigmacarcinom

Infektionsbeginn : 1.Tag pop.

Infektionsherd : Peritonitis, intraabdom. Abszeß, Pneumonie

Erreger : E. Coli aus Wunde, Drainage

Klebsiella aus Wunde, Drainage

Pseudomonas aus Wunde, Drainage, Trachea

Entlassung : 49. Tag pop.

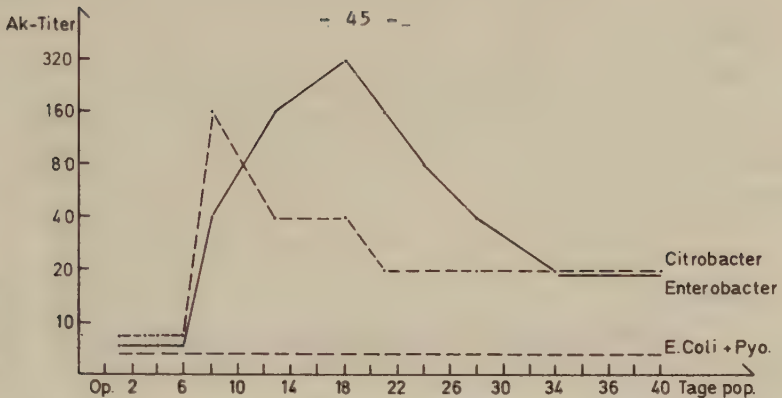


Abb. 4.4.-2. : Beispiel 2 : Anstieg und Abfall des Antikörpertiters

Patientengruppe B (Infektion und Genesung)

Patient 3; 50 J., Notoperation bei blutendem Ulcus duodeni

Infektionsbeginn : 1. Tag pop.

Infektionsherd : Aspirationspneumonie, lokale Peritonitis

Erreger : E. Coli aus Drainage
Enterobacter aus Drainage, Trachea, intraop. Abstrich
Citrobacter aus Drainage

Pseudomonas aus Drainage, Trachea, Wunde

Krankheitsverlauf : ab 24. Tag pop. Normalisierung von Temperatur, Leukozyten und Thrombozyten.

Entlassung am 62. Tag pop.

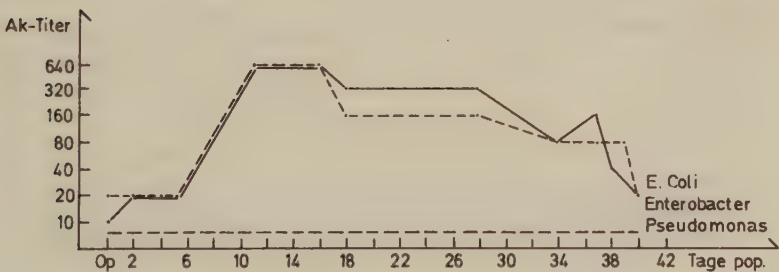


Abb. 4.4.-3. : Beispiel 3 : Anstieg und Abfall des Antikörpertiters

Patientengruppe C (Infektion mit Todesfolge)

Patient 8; 46 J., Ulcus pepticum jejuni nach Billroth II 1976

Infektionsbeginn : 1. Tag pop.

Infektionsherd : Peritonitis, Pneumonie

Erreger : E. Coli aus Drainage, Wunde, Trachea
Enterobacter aus Drainage, Wunde, Trachea
Pseudomonas aus Drainage, Wunde, Trachea, Blut

Krankheitsverlauf : Blutkultur am 34. Tag pop. : Pseudomonas

Exitus let. am 41. Tag pop.

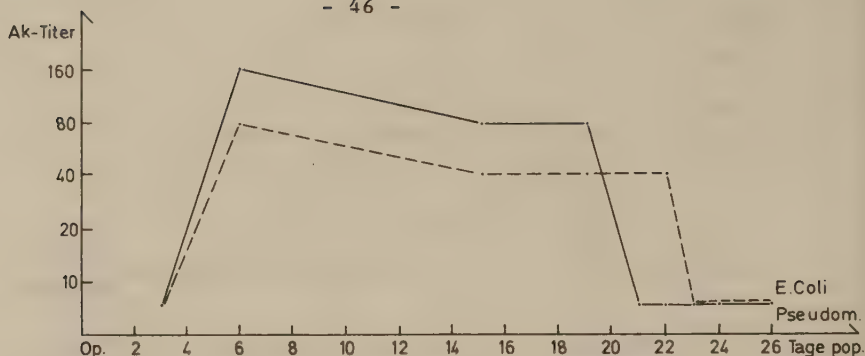


Abb. 4.4.-4. : Beispiel 4 : Anstieg und Abfall des Antikörpertiters bei einem Patienten mit septischem Schock.

Patientengruppe C (Infektion mit Todesfolge)
Patient 14; 40 J., blutendes Ulcus ventriculi

Infektionsbeginn : 3. Tag pop.
Infektionsherd : Peritonitis, karnifizierende Pneumonie
Erreger : E. Coli aus Drainage, Trachea, Blut
Pseudomonas aus Drainage, Trachea, Wunde
Krankheitsverlauf : septischer Schock am 22. Tag pop.
Exitus let. am 34. Tag pop.

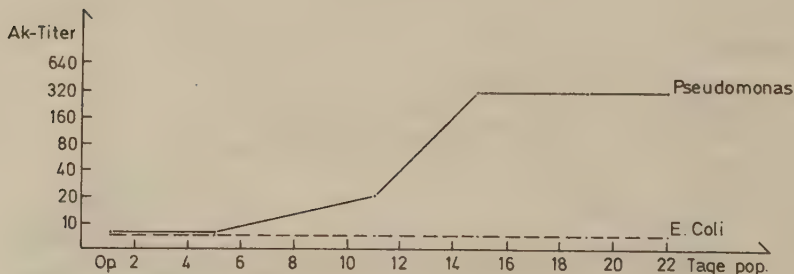


Abb. 4.4.-5. : Beispiel 5 : Bedeutung paralleler Titerbestimmung

Patientengruppe B (Infektion und Genesung)
Patient 9; 48 J., Dünndarmileus nach Ovarrektomie wegen Ovarialcyste

Infektionsbeginn : 5. Tag pop.
Infektionsherd : schwere Wundinfektion mit Fasziennekrose
Erreger : E. Coli aus intraop. Abstrich, Wunde
Pseudomonas aus Drainage, Wunde
Entlassung : 29. Tag pop.

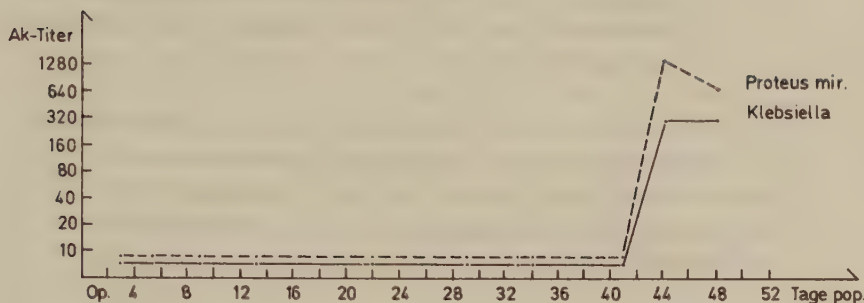


Abb. 4.4.-6. : Beispiel 6 : Bedeutung paralleler Titerbestimmung

Patientengruppe C (Infektion mit Todesfolge)

Patient 15; 50 J., akute Pancreatitis mit massiver Blutung und Nekrosen

Infektionsbeginn : 38. Tag pop. I; 1. Tag pop. II

Infektionsherd : Peritonitis, Pneumonie

Erreger : Proteus mirabilis aus Wunde, Drainage, Trachea
Klebsiella aus Wunde, Drainage, Trachea

Krankheitsverlauf : septischer Schock am 40. Tag pop. I

Exitus let. am 50. Tag pop.

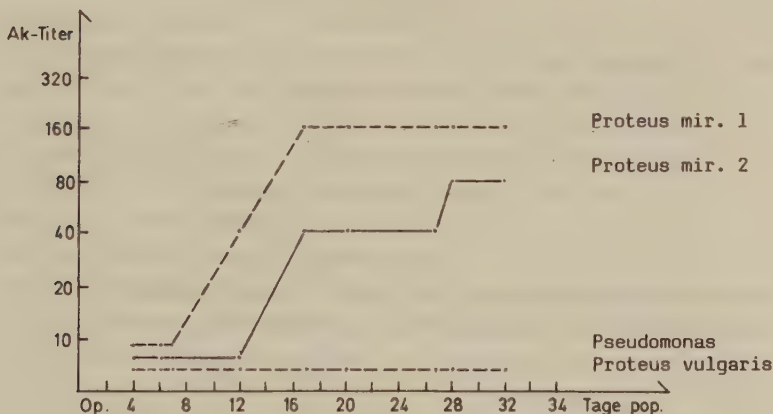


Abb. 4.4.-7. : Beispiel 7 : Bedeutung paralleler Titerbestimmung
und Spezifität der Immunantwort

Patientengruppe C (Infektion mit Todesfolge)

Patient 20; 54 J., Ulcus duodeni, postoperativ Volvulus

Infektionsbeginn : 6. Tag pop.

Infektionsherd : Peritonitis, Pneumonie

Erreger : Proteus mirabilis 1 u. 2 aus Wunde, Drainage
Trachea

Proteus vulgaris ebenso

Pseudomonas ebenso

Krankheitsverlauf : Exitus let. am 87. Tag pop.

4.4.2. Beziehung zwischen der Höhe der spezifischen Antikörpertiter und verschiedenen Phasen des klinischen Verlaufs.

In Abb. 4.4.-8. ist die Häufigkeit der gemessenen Titerhöhen während aufeinanderfolgender Krankheitsabschnitte in den Gruppen A, B und C dargestellt. Der Krankheitsverlauf wurde in folgende Abschnitte unterteilt:

in Gruppe A : - vor bzw. direkt nach der Operation
(ohne Infektion) - postoperative Phase
- Entlassung

in Gruppe B und C : - vor der Infektion
(Infektion und - Beginn der Infektion
Genesung bzw. Tod) - Infektionsverlauf
- Genesung bzw. Tod

Um die Darstellung zu verdeutlichen, wurden die Titerstufen folgendermaßen zusammengefaßt:

-<1: 10 bis 1: 40
- 1: 80 bis 1: 640
- 1:1280 bis 1:10240

In Kontrollgruppe A lag die Mehrzahl der Messungen während des gesamten Krankheitsverlaufs im Bereich < 1:10 bis 1:40. Zu Beginn der Untersuchung lagen nur 23,2 % der gemessenen Antikörpertiter zwischen 1:80 und 1:640. Während des postoperativen Verlaufs nahm dieser Prozentsatz noch weiter ab und erreichte bei Entlassung nur noch 6,7 %. Dies entspricht der Tatsache, daß in Gruppe A nur bei zwei Patienten signifikante Titererhöhungen gefunden wurden.

Auch innerhalb der Patientengruppe, die die postoperative Infektion überlebte (Gr. B) lag in der Phase vor der Infektion und am Tag des Infektionsbeginns der Großteil der Antikörpertiter, wie in Gruppe A im niedrigsten Bereich, was den im vorigen Kapitel geschilderten niedrigen Ausgangstitern entspricht.

Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch eine deutliche Verschiebung zu höheren Titerstufen; nur noch 50 % der Messungen lagen zwischen $< 1:10$ und $1:40$, rund 12 % jetzt zwischen $1:1280$ und $1:10240$. Diese Verteilung spiegelt den hohen Prozentsatz an Patienten wieder, bei denen Titererhöhungen um drei Verdünnungsstufen und mehr beobachtet werden konnten. Im letzten Abschnitt des Krankheitsverlaufs waren die extrem hohen Titer nicht mehr zu finden. 60 % der Messungen lagen wieder im Bereich $< 1:10$ bis $1:40$, 40% zwischen $1:80$ und $1:640$.

In Patientengruppe C (Infektion/Tod) bewegten sich vor und zu Beginn der Infektion sowie zum Zeitpunkt des Todes über 90% der Messungen, also mehr als in den beiden Vergleichsgruppen, im untersten Titerbereich. Die Verschiebung zu höheren Titerstufen während der Infektion war deutlich geringer ausgeprägt als in Gruppe B. Dies entspricht der niedrigeren Zahl an Probanden mit signifikantem Titeranstieg. In der letzten Krankheitsphase lagen nur noch 4 % der Meßwerte im mittleren Titerbereich, gegenüber 40 % in Gruppe B.

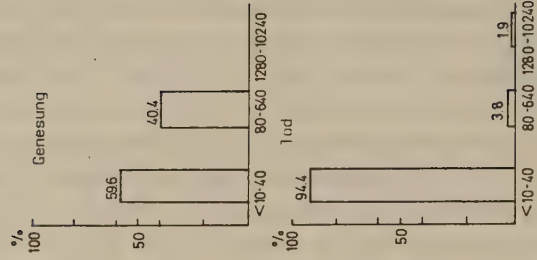
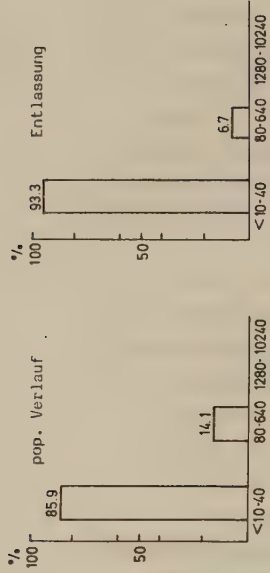


Abb. 4.4.-8. : Beziehung zwischen Höhe der Antikörpertiter und verschiedenen Phasen des klinischen Verlaufs in den Patientengruppen A, B und C

4.4.3. Beziehung zwischen Antikörperantwort und Grunderkrankung

In Tab. 4.4.-6. sind den unterschiedlichen Titerbewegungen die Grunderkrankungen der Patienten zugeordnet. Es ist zu beachten, daß ein Patient in mehreren Spalten vertreten sein kann; dies ist jeweils angegeben.

Da der prozentuale Anteil an malignen Grunderkrankungen in den Patientengruppen A, B und C nicht gleich hoch ist, können die Gruppen nicht direkt miteinander verglichen werden. Dies ist von untergeordneter Bedeutung, da hier nur der Bezug zur Grunderkrankung und nicht der Bezug zur Infektion und deren Verlauf geprüft werden soll.

Zu der Patientengruppe, in der die Antikörpertiter unter 1:10 lagen oder niedrige Titer um 1:40 keine signifikanten Schwankungen zeigten (n = 14), gehören 6 Carcinom-Patienten und eine Patientin mit chron. myeloischer Leukämie. Bei den beiden Patienten der Gruppe B mit benignen Erkrankungen konnte eine Infektion mit vorwiegend gram-negativen Erregern nicht gesichert werden, da in nahezu allen Abstrichen u.a. auch *Staphylococcus aureus* isoliert wurde, und die klinischen Beobachtungen nicht eindeutig für eine durch gram-negative Mikroorganismen bedingt. Sepsis sprachen.

Bei allen Patienten, die im Verlauf gleichbleibend hohe Titer um 1:320 zeigten, erscheint infolge der Grunderkrankung präoperativer Kontakt mit gram-negativen Bakterien möglich, so daß wohl keine "frische" Infektion mit dem jeweiligen Erreger vorlag.

In der Gruppe mit signifikantem Anstieg des Antikörpertiters stehen 5 Patienten mit Malignomen 17 Patienten mit benignen Erkrankungen gegenüber.

4.4.4. Beziehung zwischen Antikörperantwort und Erreger

Tab. 4.4.-7. zeigt für welche Keime signifikante Erhöhungen des Antikörpertiters, gleichbleibend hohe Titer oder niedrige Titer zwischen $< 1:10$ und $1:40$ gemessen wurden.

Herauszustellen ist die im Verhältnis zur Gesamtzahl der durchgeführten Bestimmungen geringe Anzahl von signifikanten Titeranstiegen für *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und Keime der *Proteus*gruppe bzw. die hohe Anzahl von Messungen mit dem Ergebnis $< 1:10$ für diese Erreger.

Im Gegensatz dazu steht der vergleichsweise hohe Prozentsatz an signifikanten Antikörperantworten für *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* und *Citrobacter freundii*. Diese Beobachtung läßt sich nicht auf den Herkunftsort (z.B. Blutkultur) zurückführen, da wie unter 4.4.1. dargestellt, die jeweiligen Keime fast ausnahmslos von mehreren Stellen isoliert wurden.

Gruppe	signifikanter Anstieg des Antikörpertiters	gleichbleibend hohe Titer um 1:320	Titeranstieg von < 1:10 auf 1:40	Antikörpertiter <1:10 oder um 1:40
A	Rectumcarcinom perfor. Ulcus duodeni	Cocumfistel bei Sigmacarcinom chron. Gallenblasen- empyem	Ileus bei Sigmadiver- tikulitis Sigmacarcinom Perforation bei Sigma- divertikulitis	Cocumcarcinom Rectumcarcinom Pancreascyste Bridenileus Ileus nach Perforation bei Polypektomie
B	Hiatushernie blut. Ulcus duodeni Bridenileus Cholelithiasis Bridenileus Ileus nach Ovariektomie Pylorusstenose Pancreascarcinom Sigmacarcinom Immunkomplexvasculitis	Bridenileus (Spalte 1) Cholelithiasis (") Pylorusstenose (") Relap. wegen intraabd. Abszeß)	Dünndarmperforation nach Blutung Anus praeter-Insuff. bei Ovarialcarcinom und Uterussarkom	chron. Pancreatitis Magenerosionen
C	perfor. Gallenblaen- empyem Rectumcarcinom Ulcus-Rezidiiv, Haar- zell-Leukämie Cholelithiasis, chron. Pancreatitis Cholelithiasis Ulcus pept. jejuni Ösophagusvarizenbltg. bei Leberzirrhose Ulcus ventriculi akute Pancreatitis Ulcus duodeni	Dickdarmileus bei Z.n. Op. eines Ovarialca. Cholelithiasis, chron. Pancreatitis (Spalte 1)	Pancreascarcinom Rectumcarcinom (Spalte 1) Cholelithiasis (") Ulcus pept. jejuni (") Pancreasnekrosen nach Pancreatitis	Pancreascarcinom Antrumcarcinom Sigmacarcinom Cardiacarcinom Ulcus ventriculi, chron. myel. Leukämie Hiatushernie perfor. Ulcus duodeni

Tab. 4.4.-6. : Antikörperantwort und Grunderkrankung

Erreger	gesamt	signif. Titer- anstieg oder um 1:32o	Titer <1:10 oder um 1:4o	Titeranstieg von < 1:1o auf 1:4o
E. Coli	41	14 (34,1%)	22 (53,7%)	5 (12,2%)
Klebsiella pneumoniae	16	8 (50,0%)	6 (37,5%)	2 (12,5%)
Pseudomonas aeruginosa	27	5 (18,5%)	18 (66,7%)	4 (14,8%)
Enterobacter cloacae	16	11 (66,7%)	4 (25,0%)	1 (6,1%)
Citrobacter freundii	6	3 (50,0%)	1 (16,6%)	2 (33,3%)
Proteus spec.	19	3 (15,8%)	15 (78,9%)	1 (5,3%)
Serratia marcescens	2	2	-	-

Tab. 4.4.-7. : Antikörperantwort und Erreger

4.5. Ergebnisse der quantitativen Bestimmung der Immunglobuline Ig G und Ig M

In allen zur Verfügung stehenden Patientenserum wurden die Immunglobuline Ig G und Ig M mittels kinetischer Nephelometrie quantitativ bestimmt. Es galten folgende Normbereiche :

Ig G : 639-1349 mg/dl

Ig M : 56- 352 mg/dl

Die Auswertung und Beurteilung der Untersuchungsergebnisse wurden dadurch erschwert, daß bei einigen Patienten der Gruppen B und C aufgrund des ersten Krankheitsbildes intensive Therapie mit intravenös applizierbaren Immunglobulinpräparaten (Biseko^R, Intraglobin^R, beide Fa. Biotest) durchgeführt wurde. Unberücksichtigt bleiben mußten außerdem die Immunglobulinwerte beeinflussende Faktoren wie Alter, Geschlecht, Art und Schwere der operativen Eingriffe, intra- und postoperative Blutverluste, Begleiterkrankungen usw. .

Zur Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden die arithmetischen Mittelwerte der Ig G- und Ig M-Konzentration während verschiedener Zeitabschnitte des postoperativen Verlaufs errechnet. Angesichts der erheblichen individuellen Streuung und der dementsprechend hohen Standardabweichungen sind diese Werte nur von eingeschränkter Aussagekraft.

Nicht in die Berechnungen eingeschlossen wurden zwei Patienten der Gruppe C (Pat. 11, 16), da bei beiden die Ig G-Werte deutlich über die Norm erhöht waren sowie ein Patient der Gruppe B (Pat.10), bei dem das Ig M stark erhöht war und zwar jeweils aufgrund einer Leberzirrhose.

Aus den Tab. 4.5.-1. bis 4.5.-2. sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Ig G- und Ig M-Konzentrationen

im gesamten Beobachtungszeitraum ersichtlich. In den Abb. 4.5.-1. bis 4.5.-4. sind diese Werte graphisch dargestellt. Dabei wurden die postoperativen Werte als Abweichung vom präoperativen Mittelwert (= 100%) dargestellt.

Hinsichtlich der präoperativen Mittelwerte ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Patientengruppen; es konnten jedoch nicht von allen Patienten schon präoperativ Messungen durchgeführt werden.

Vergleicht man nun die Mittelwerte der postoperativ gemessenen Immunglobulinspiegel mit dem Heilverlauf, so läßt sich folgendes feststellen :

4.5.1. Immunglobulin G

Bis zum 2. pop. Tag fielen in allen drei Gruppen die Ig G-Werte auf rund 70 % des Ausgangswertes ab. Es war also kein Zusammenhang zwischen postoperativem Ig G-Abfall und dem Heilverlauf zu erkennen.

Zwischen dem 3. und 5. pop. Tag zeigten sich in den Gruppen A (ohne Infektion) und B (Infektion/Genesung) nur geringe Schwankungen, während in Gruppe C (Infektion /Tod) die Mittelwerte weiter auf rund 50 % des präoperativen Ausgangswertes abfielen.

Wie Abb. 4.5.-2. zeigt, war dies dadurch bedingt, daß bei den Patienten der Gruppe C die Infektion durchschnittlich später begann als bei den Patienten der Gruppe B. Die niedrigsten Ig G-Spiegel werden in beiden Gruppen am Tag des Infektionsbeginns erreicht.

Im weiteren postoperativen Verlauf stiegen in allen drei Gruppen die Ig G-Spiegel allmählich wieder an.

Bei den Patienten, die verstarben, lagen die durchschnittlichen Werte niedriger als bei den Patienten, die überlebten.

4.5.2. Immunglobulin M

Bis zum 2. pop. Tag fielen in den Gruppen A und C die durchschnittlichen Ig M-Werte auf 66 %, in Gruppe B auf 83 % des präoperativen Wertes ab.

Zwischen dem 3. und 5. pop. Tag blieben in Gruppe A die Mittelwerte auf gleicher Höhe, in Gruppe B zeigt der starke Anstieg der Ig M-Konzentration die einsetzende Antikörperproduktion an, in Gruppe C fielen die Werte weiter ab.

Wie Abb. 4.5.-4. zeigt, weist auch hier der anhaltende Ig M-Abfall auf die durchschnittlich später einsetzende Infektion hin.

In Gruppe A stiegen im weiteren Verlauf die Ig M-Werte an, erreichten zwischen dem 9. und 11. pop. Tag den präoperativen Ausgangswert und lagen bei Entlassung um 118 %.

In Gruppe B erreichten die IgM-Spiegel zwischen dem 7. und 9. Tag nach Infektionsbeginn ein Maximum, sie lagen um 90 % über dem Ausgangswert. Mit einsetzender Genesung sanken sie allmählich wieder auf den präoperativen Wert ab. Im Gegensatz dazu lagen bei den Patienten, die verstarben, die maximalen Werte zwischen dem 2. und 4. Tag nach Infektionsbeginn rund 20% unter dem Ausgangswert. Bei den Patienten mit letalen infektiösen Komplikationen waren die Ig M-Werte im gesamten postoperativen Verlauf deutlich niedriger als bei den Patienten, die überlebten.

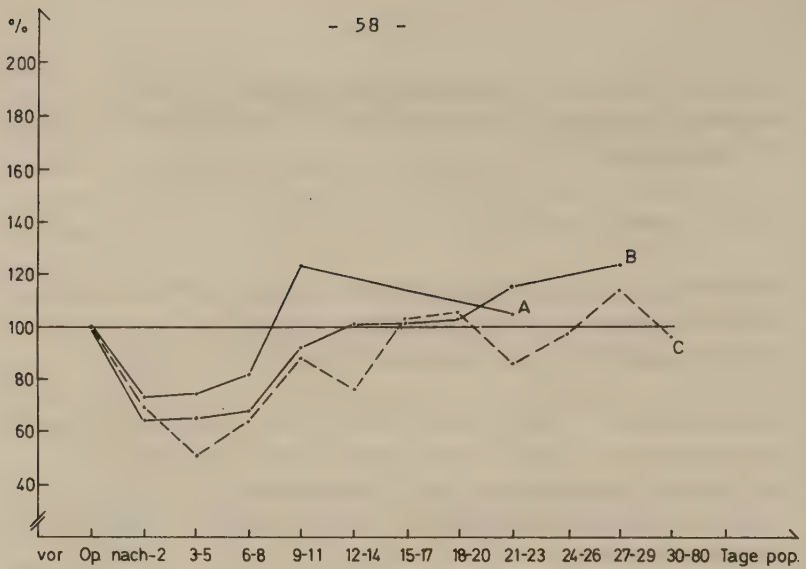


Abb. 4.5.-1. : Immunglobulin G

Änderung der Ig G-Konzentration ($\bar{x}$) ausgehend vom präoperativen Mittelwert (= 100%).
Einteilung : Tage postoperativ

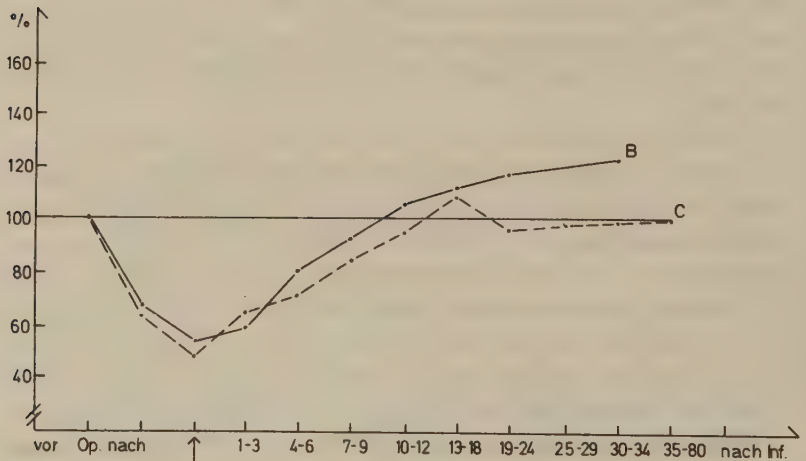


Abb. 4.5.-2. : Immunglobulin G

Änderung der Ig G-Konzentration ($\bar{x}$) ausgehend vom präoperativen Mittelwert (= 100%)
Einteilung : Tage nach Infektionsbeginn ↑

Gr. A	vor Op.	pop.bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-34. pop.						
$\bar{x}$	910,8	689,6	692,8	763,8	1122,2	949						
$s\bar{x}$	339	269	238,4	465,3	469,5	284,7						
%	100	75	76,4	83	123	104						
Gr. B	vor Op.	pop.bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-14. pop.	15.-17. pop.	18.-20. pop.	21.-23. pop.	24.-44. pop.		
$\bar{x}$	1126,8	763,3	728,8	751,6	1040,8	1136,6	1134,8	1165,8	1343,5	1396,5		
$s\bar{x}$	730,5	391,9	359,9	315,9	292,2	345,9	519,9	392,8	853,6	306		
%	100	67,7	64,7	66,7	92,4	100,9	100,7	103,5	119,3	123,9		
Gr. C	vor Op.	pop.bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-14. pop.	15.-17. pop.	18.-20. pop.	21.-23. pop.	24.-26. pop.	27.-29. pop.	30.-80. pop.
$\bar{x}$	1075,7	792,7	563,5	687,1	958,6	830,4	1111	1139	921,7	1056,2	1242,7	1039,9
$s\bar{x}$	362,2	101,7	156,1	319,5	431,4	367,3	356,7	312,2	228,7	428,9	278,3	279,9
%	100	73,7	52,4	63,9	89,1	77,2	103,3	105,9	85,7	98,2	115,5	96,7

Tab. 4.5.-1. : Immunglobulin G

Mittelwerte (mg/dl), Standardabweichung ($s\bar{x}$) und Abweichung vom präoperativen Ausgangswert (= 100%) in den Patientengruppen A, B und C.

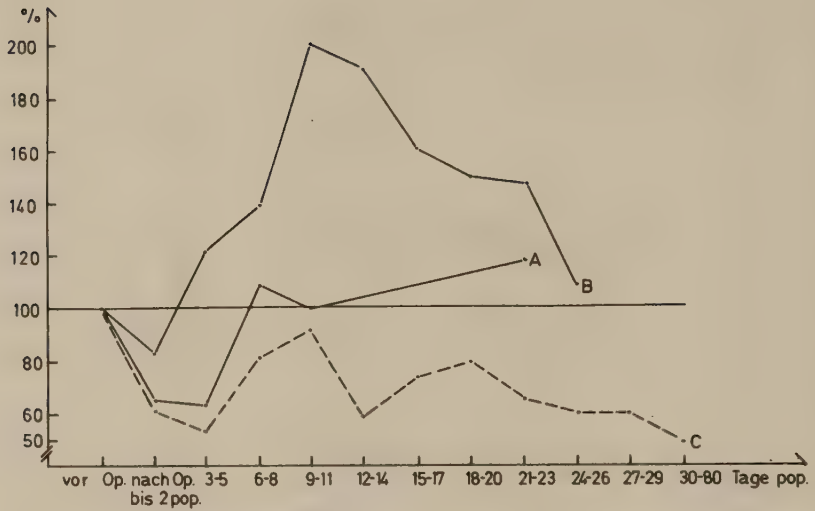


Abb. 4.5.-3. : Immunglobulin M

Änderung der Ig M-Konzentration ($\bar{x}$) ausgehend vom präoperativen Mittelwert (= 100%).

Einteilung : Tage postoperativ

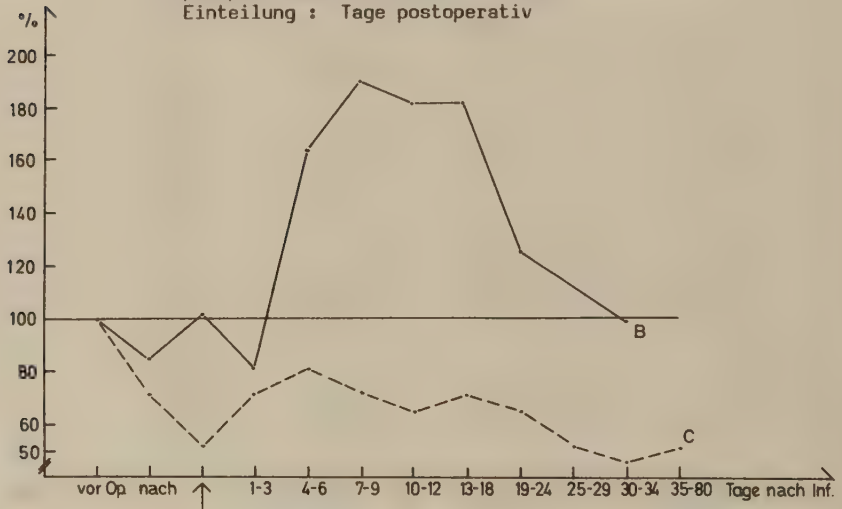


Abb. 4.5.-4. : Immunglobulin M

Änderung der Ig M-Konzentration ($\bar{x}$) ausgehend vom präoperativen Mittelwert (= 100%).

Einteilung : Tage nach Infektionsbeginn (↑)

Gr. A	vor Op.	pop. bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-31. pop.						
$\bar{x}$	141,5	93,5	91	153,7	140,6	166,8						
$s\bar{x}$	20,2	47	30,4	63,4	56,2	80,8						
%	100	66,1	64,3	108,6	99,7	117,9						
Gr. B	vor Op.	pop.bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-14. pop.	15.-17. pop.	18.-20. pop.	21.-23. pop.	24.-44. pop.		
$\bar{x}$	107	88,4	129,7	148,8	214,9	206,2	172,1	160,9	157,6	119		
$s\bar{x}$	57,2	45,1	85,6	114,2	125,1	145,8	114,4	109,4	133,8	38,9		
%	100	82,6	121,2	139	200,8	192,7	160,8	150,4	147,3	111,2		
Gr. C	vor Op.	pop.bis 2.pop.	3.-5. pop.	6.-8. pop.	9.-11. pop.	12.-14. pop.	15.-17. pop.	18.-20. pop.	21.-23. pop.	24.-26. pop.	27.-29. pop.	30.-80. pop.
$\bar{x}$	144,9	89	78,7	117,5	130,9	83,8	108,9	116,3	96,1	86,7	86,3	67,5
$s\bar{x}$	86,9	28,2	32,9	78,7	65,3	23,2	63,9	41,9	34,7	24,8	26,5	27,2
%	100	61,4	54,3	81,1	90,3	57,9	75,2	80,3	66,3	59,8	59,6	46,6

Tab. 4.5.-2. : Immunglobulin M

Mittelwerte (mg/dl), Standardabweichung ($s\bar{x}$) und Abweichung vom präoperativen Ausgangswert (= 100%) in den Patientengruppen A, B und C.

4.6. Ergebnisse der quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CrP)

Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins erfolgte, analog der Messung der Immunglobulinkonzentration, in allen verfügbaren Patientenseren mittels kinetischer Nephelometrie.

Innerhalb des Normbereichs lagen Meßwerte $< 1,2$ mg/dl. Die Ergebnisse der Mittelwertsberechnungen sind aus den Abb. 4.6.-1. bis 4.6.-3. und den dazugehörigen Tabellen ersichtlich. Zur Demonstration ist aus jeder Patientengruppe ein repräsentativer Verlauf dargestellt (Abb. 4.6.-4. bis 4.6.-6.).

Es fällt auf ,daß in allen Gruppen schon präoperativ erhöhte CrP-Werte gefunden werden. Dies kann dadurch erklärt werden, daß bei der Mehrzahl der Patienten entzündliche (z.B. Gallenblasenempyem) oder maligne Erkrankungen zur Operation geführt haben, Grunderkrankungen also, die alle eine Erhöhung des CrP mit sich bringen können. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß nicht bei allen Patienten mit malignen Erkrankungen erhöhte Konzentrationen gemessen wurden.

Bei allen Patienten konnte postoperativ ein Anstieg des CrP auf Werte zwischen durchschnittlich 10 bis 14 mg/dl als Ausdruck der Gewebetraumatisierung beobachtet werden.

Blieb eine Infektion aus (Gr. A , Bsp.1), stieg es am ersten oder zweiten postoperativen Tag auf maximale Werte um 10 mg/dl an, fiel dann allmählich wieder ab, um nach 10 bis 14 Tagen den Ausgangswert zu erreichen. Trat zu der Gewebeschädigung eine Infektion hinzu (Gr.B und C, Bsp. 2 und 3), war der CrP-Anstieg stärker, die Mittelwerte lagen zwischen 14 und 16 mg/dl. In Einzelfällen wurden Werte bis zu 30 mg/dl gemessen.

Bei den Patienten, die die Infektion überlebten (Bsp.2), war das C-reaktive Protein nach zwei bis drei Wochen wieder auf den Ausgangswert abgefallen.

Bei den Patienten hingegen, die verstarben (Bsp.3), folgte dem postoperativen Anstieg kein endgültiger Abfall mehr. Die Durchschnittswerte bewegten sich, teilweise unter starken Schwankungen, bis zum Tod zwischen 8 und 12 mg/dl.

Patientengruppe A (unkomplizierter Heilverlauf)

vor Op.	1.	2.	3.-5.	6.-8.	9.-11.	12.-14.	15.-34.
mg/dl 2,8	10,6	10,5	5,5	4,6	3,0	2,7	1,7

Patientengruppe B (Infektion und Genesung)

vor Op.	1.	2.	3.-5.	6.-8.	9.-11.	12.-14.	15.-20.	21.-40.
mg/dl 4,1	15,8	16,3	11,9	6,8	5,7	2,9	3,4	2,9

Patientengruppe C (Infektion mit Todesfolge)

vor Op.	1.	2.	3.-5.	6.-8.	9.-11.	12.-14.	15.-20.	21.-40.	41.-80.
mg/dl 1,97	10,4	14,1	10,5	12,2	8,3	12,7	9,7	8,8	8,0

Tab. 4.6.-1. bis 4.6.-3. : Mittelwerte der CrP-Konzentrationen
in den Patientengruppen A, B und C.
Einteilung : Tage postoperativ

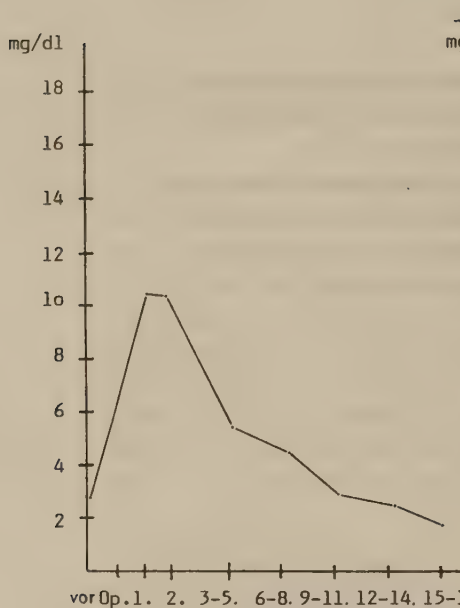


Abb. 4.6.-1. : Patientengruppe A

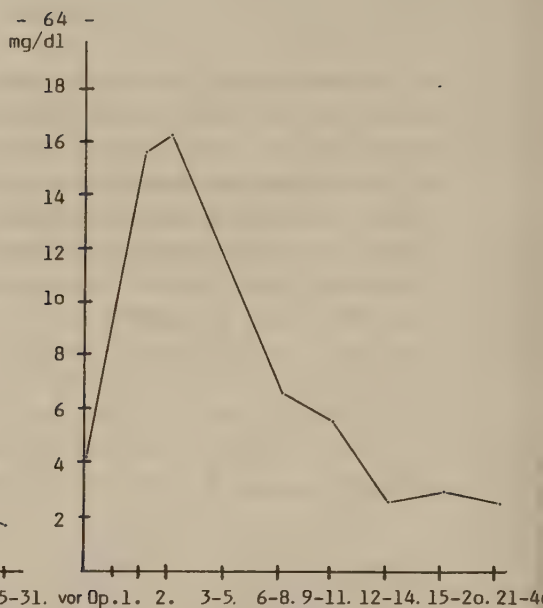


Abb. 4.6.-2. : Patientengruppe B

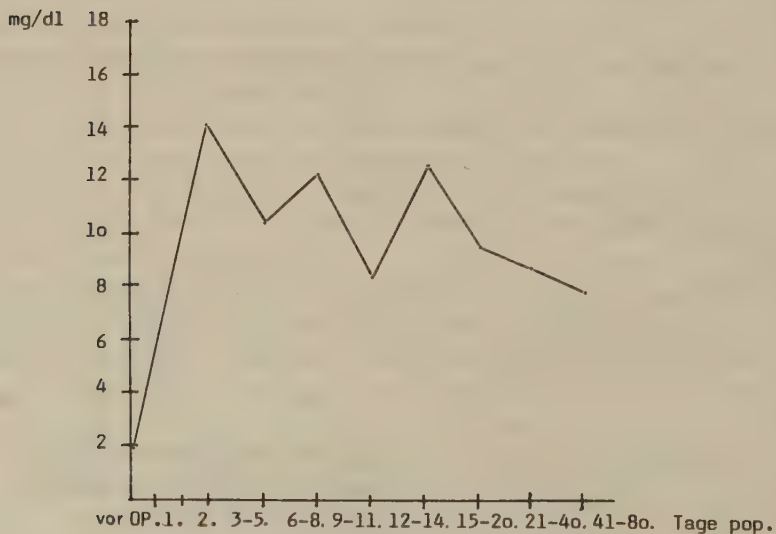


Abb. 4.6.-3. : Patientengruppe C

Abb. 4.6.-1. bis 4.6.-3. : Mittelwerte der CrP-Konzentrationen (mg/dl)
Einteilung : Tage pop.

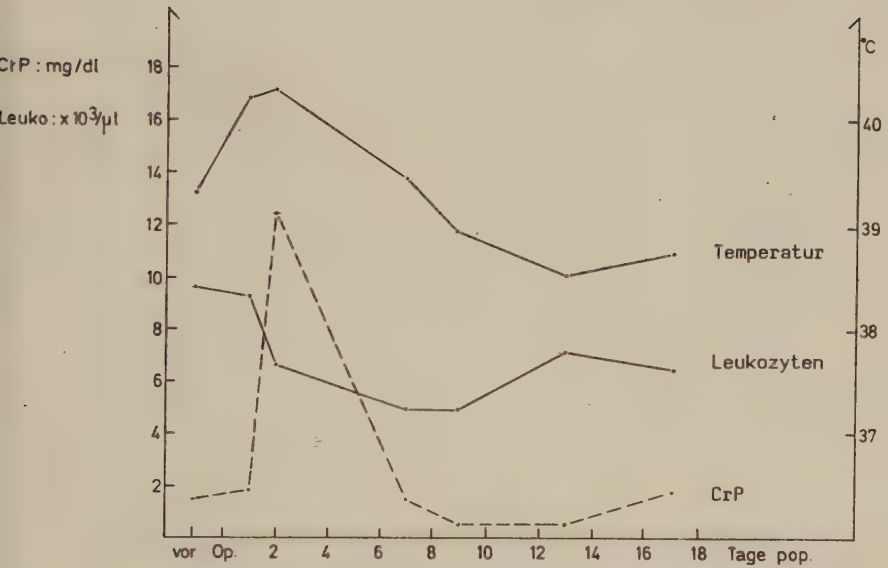


Abb. 4.6.-4. : Beispiel 1 : C-reaktives Protein, Leukozyten, Temperatur bei einer Patientin mit komplikationslosem Heilverlauf (Gruppe A).

Patient 11; 62 J., gedeckte Sigmaperforation bei Sigmadivertikulitis
Entlassung am 17. Tag pop.

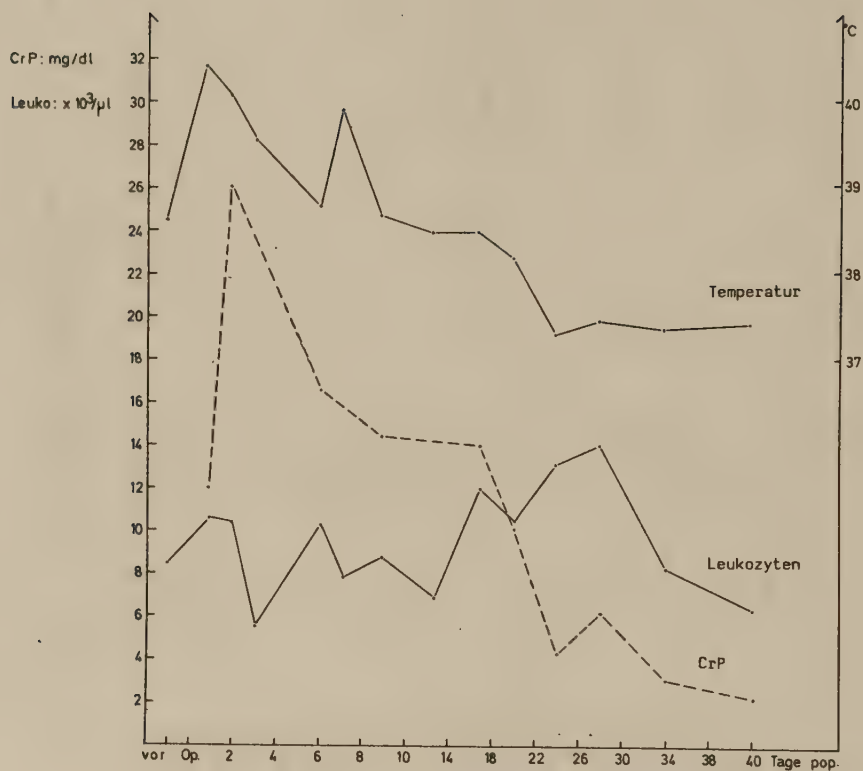


Abb. 4.6.-5. : Beispiel 2 : C-reaktives Protein, Leukozyten und Temperatur bei einem Patienten mit septischer Allgemeininfektion und Genesung. (Gruppe B)

Patient 3; 50 J., Notoperation bei blutendem Ulcus duodeni
 Infektionsbeginn : 1. Tag pop.
 Krankheitsverlauf : deutliche Besserung am 24. Tag pop.
 Entlassung am 62. Tag pop.

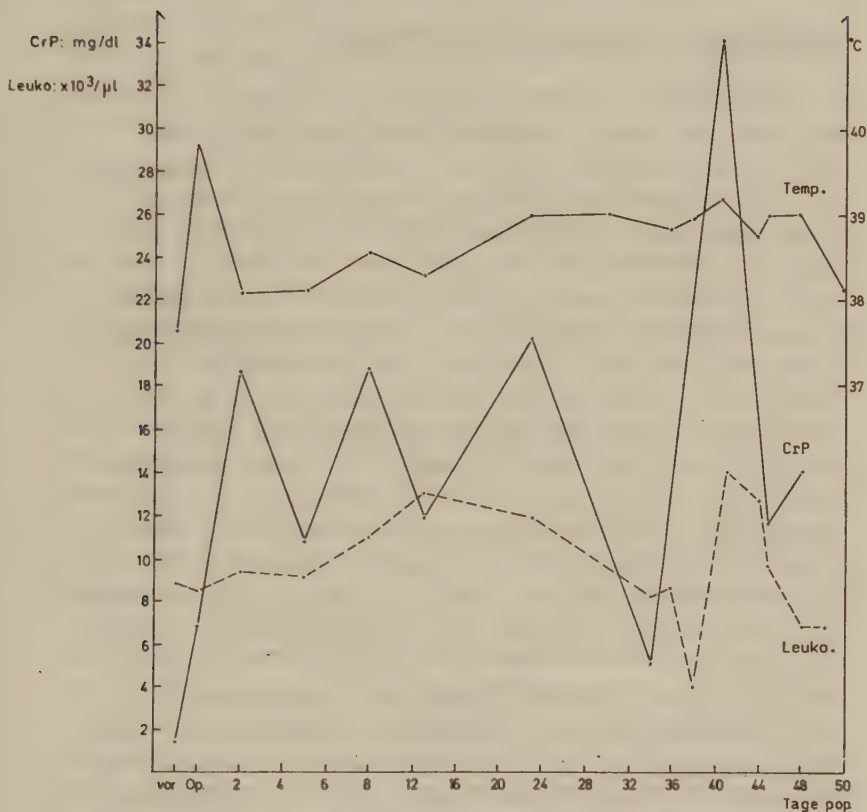


Abb. 4.6.-6. : Beispiel 3 : C-reaktives Protein, Leukozyten , Temperatur bei einer Patientin mit septischer Allgemeininfektion und Todesfolge (Gruppe C).

Patient 15; 50 J., akute Pancreatitis mit massiver Blutung und Nekrosen
 Infektionsbeginn : 38. Tag pop. I, 1. Tag pop. II.
 Krankheitsverlauf : ab 25. Tag pop. zunehmend septische Temperaturen, manifester septischer Schock am 40. Tag pop.
 Exitus let. am 50. Tag pop.

5. DISKUSSION

Bestimmung der spezifischen Antikörper

Die Häufigkeit der krankenhauserworbenen Sepsis hat in den letzten Jahren zugenommen; von allen stationären Patienten erkranken daran 0,6 %. Die höchsten Infektionsraten weisen die chirurgischen Fächer auf. Gefährdet sind insbesondere Patienten, die einer Behandlung auf Intensivstationen bedürfen (8,9).

Die Zunahme der Sepsis ist vor allem auf eine erhöhte Infektionsanfälligkeit und durch die Zunahme invasiver Eingriffe (Katheter, Beatmung), die gleichermaßen als Infektionsschiene wirken, zurückzuführen. Eine weitere Rolle spielt auch der Einsatz von Breitspektrumantibiotika, die, unkritisch angewandt, zu einer Resistenzzunahme der Bakterien führen. Die erhöhte Infektionsanfälligkeit kann durch längere und schwerere operative Eingriffe in höherem Alter, Grund- und Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und die therapeutische Anwendung von Kortikoiden und Zytostatika erklärt werden (8,9,38).

Die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen sind *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* sowie die gram-negativen Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*. In den letzten Jahren wird eine zunehmende Verschiebung des Keimspektrums zugunsten gram-negativer Keime beobachtet, unter denen *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus* und *Pseudomonas aeruginosa* am häufigsten zu finden sind (8,9,38).

Die häufigsten Sepsisquellen sind Pneumonie, Wundinfektion und Venenkatheterinfektion (8).

Die opportunistisch pathogenen gram-negativen Enterobakterien besitzen normalerweise nur ein geringes Invasionsvermögen, und sie werden nur unter bestimmten Bedingungen zu einer Gefahr für den Patienten. Die

hohe Letalität (ca. 40%) dieser septischen Infektionen, die trotz Antibiotikaeinsatz und Einhaltung aller hygienischen Maßregeln wegen zunehmender Resistenzentwicklung und ubiquitärem Vorkommen der Keime nicht gesenkt werden konnte, ist Gegenstand anhaltender klinischer und experimenteller Studien.

Die Dokumentation der spezifischen humoralen Immunantwort des Patienten ist, seit E. NETER 1952 (43) die indirekte Hämagglutination erstmals zum Nachweis von Antikörpern gegen die O-Antigene von *E. Coli* einsetzte, vielfach in der Diagnostik von Darm- und Harnwegsinfektionen eingesetzt worden (1,2,31,45,47,48,49).

Die vorliegenden Untersuchungen beschränken sich auf Patienten, die bei schwerer, häufig maligner Erkrankung, postoperativ über längere Zeit auf der Intensivstation überwacht werden mußten und von denen während dieser Zeit gram-negative Keime isoliert werden konnten. Ein besonderes Merkmal dieser Gruppe besteht aus immunologischer Sicht darin, daß einem erhöhten Infektionsrisiko ein häufig erheblich vermindertes Abwehrvermögen gegenübersteht. Es muß somit davon ausgegangen werden, daß der Umfang einer humoralen Immunantwort nicht nur von der Invasionskraft der im Einzelfalle vom Patienten isolierten Bakterienstämme, sondern weitgehend auch von der jeweiligen Leistungsfähigkeit des Immunsystems bestimmt wird.

Ein Hauptanliegen dieser Studie ist es zu prüfen, ob unter diesen speziellen Bedingungen dem Nachweis spezifischer Antikörper bei Patienten, die postoperativ an einer septischen Allgemeininfektion erkrankten, hinsichtlich der ätiologischen Wertigkeit des Erregers, der Schwere des Krankheitsbildes und des Krankheitsverlaufs praktische Bedeutung zukommt.

Zu beachten ist dabei, daß die Rolle der gram-positiven Kokken und der Anaerobier innerhalb des Infektionsgeschehens

unberücksichtigt bleiben mußte. Staphylokokken und Enterokokken wurden bei fast allen Patienten entweder in Reinkultur oder in Mischkultur mit gram-negativen Erregern isoliert.

Wegen des heterogenen Patientenguts wurde auf eine statistische Auswertung weitgehend verzichtet. Es wird der Versuch unternommen, die Ergebnisse unter verschiedenen Aspekten zusammenzufassen und mit den Untersuchungen anderer Autoren zu vergleichen, soweit dies aufgrund methodischer Unterschiede möglich ist.

Für die Beurteilung von Titerbewegungen beim Kranken sind Kenntnisse über die Höhe der spezifischen Antikörpertiter im Serum gesunder Normalpersonen notwendig. Bereits 1955 wies E. NETER (45) mit Hilfe der passiven Hämagglutination Antikörper gegen verschiedene E. Coli-Stämme im Serum gesunder Kinder nach. Der Antikörpergehalt gegen E. Coli erwies sich als altersabhängig. Ein entscheidender Anstieg fand sich zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat und läßt sich durch die zunehmende Besiedelung des Intestinums mit Darmkeimen erklären (37). Die Ergebnisse weiterer Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt :

Autor	E. Coli	Pseudo- monas	Salmo- nella	Shigella	Serratia
E. NETER 1955 (45)	80-160				
S. GAINES 1955 (20)		7,5-960			
H. ANDERSEN 1965 (1)	≤ 64				
F. DIAZ 1970 (10)		< 10-40			
L. GÄRTNER 1974 (19)	64				
K. GRIFFITHS 1977 (26)	20-160		20-160	20-160	5-80
V. FREITAG 1981 (18)	≤ 160				

Tab. 5.-1. : Normal-Antikörper; Aufstellung der Ergebnisse verschiedener Untersuchungen. (Titer reziprok)

In der Arbeit von GAINES (20) bestanden erhebliche methodische Unterschiede.

Zur Bestimmung der " Normal-Antikörper " dienten in der vorliegenden Studie Untersuchungen an den Patienten der Kontrollgruppe A, bei denen lediglich gram-negative Keime isoliert wurden, aber keine Zeichen einer septischen Allgemeininfektion nachweisbar waren, sowie die präoperativ gemessenen Antikörpertiter in den Gruppen B und C. Den Ergebnissen entsprechend (vgl. 4.4.1., Tab. 4.4.-5.) wurden für alle in die Untersuchung eingeschlossenen Keime Antikörpertiter $\geq 1:80$ oder Titerveränderungen um mindestens drei Verdünnungsstufen als signifikant gewertet.

9 von 13 Patienten der Kontrollgruppe A zeigten keine signifikanten Titerbewegungen. Hier könnte also die Isolierung gram-negativer Keime im Sinne einer Oberflächenbesiedelung gesehen werden.

Untersuchungen von NETER (49,50), DIAZ (10), GRIFFITHS (26), CROWDER (6,7) und FREITAG (17,18) weisen auf die Bedeutung der Immunantwort für die Differenzierung zwischen Infektion und Oberflächenbesiedelung oder auch Kontamination des Untersuchungsmaterials hin. Zur Stimulierung des Immunsystems werden bakteriämische Verlaufsformen gefordert. Bei lokal beschränkter Infektion werden keine oder nur zu einem geringen Prozentsatz signifikante Titerveränderungen beobachtet, wobei wohl die Erregerdichte, Dauer der Besiedelung und primäre pathologische (also nicht durch die Erreger bedingte) Veränderungen die humorale Immunantwort beeinflussen.

Bei zwei Patienten der Gruppe A lagen die Antikörpertiter prä- und postoperativ zwischen 1:320 und 1:640; bei beiden führten entzündliche Erkrankungen zur Operation (Coecumfistel, Gallenblasenempyem), Erkrankungen also, die schon präoperativ eine Ausbreitung

der Keime über das Darmlumen hinaus denkbar machen. Bei zwei weiteren Patienten erhöhten sich die Antikörpertiter jeweils gegen *Klebsiella pneumoniae* signifikant. In beiden Fällen war der Erreger u.a. auch aus Urinproben isoliert worden. Wie aus der Literatur zu erfahren ist, werden bei Infektionen der Harnwege, v.a. bei Beteiligung parenchymatöser Organe, in hohem Maße Antikörper gegen die infizierenden Keime gebildet. (1,2,31).

Bei 20 Patienten der Gruppen B (Infektion/Genesung) und C (Infektion/Tod) erfolgte ein signifikanter Anstieg des Antikörpertiters durchschnittlich 5,5 Tage nach Infektionsbeginn und Erregernachweis. Maximale Titer wurden im Mittel nach 10 Tagen erreicht (vgl. 4.4.1., Bsp. 1). Dieser klassische zeitliche Verlauf der Immunantwort stimmt mit den Beobachtungen von NETER (47,49,50), ANDERSEN (1,2) und FISCHER (15) überein. NETER fordert in seinen Studien einen Probenabstand von 5 bis 11 Tagen nach Krankheitsbeginn, um den Titeranstieg zu erfassen.

Zwei Patienten der Gruppe B zeigten nach einem signifikanten Anstieg einen Abfall des Antikörpertiters bis annähernd auf den Ausgangswert (vgl. 4.4.1., Bsp.2). Er wurde am 24. bzw. 28. Tag nach Infektionsbeginn erfaßt. Bei beiden besserte sich der Allgemeinzustand mit Absinken des Titers. Ein nach Immunglobulinklassen getrennter Antikörpernachweis wurde nicht durchgeführt. Der parallel ermittelte Zuwachs der Ig M-Fraktion spricht jedoch dafür, daß es sich in beiden Fällen um antibakterielle Ig M-Antikörper handelt, welche nach UHR und FINKELSTEIN (63) nur gebildet werden, solange Antigene präsent sind. Der Titerabfall könnte hier also für eine Elimination des Erregers aus dem Organismus sprechen. Diese Vermutung sollte durch

Langzeitbeobachtung von Patienten über das akute Stadium hinaus eingehender überprüft werden.

GRIFFITHS (25) beobachtete in einer Untersuchung an Kindern mit eitriger Peritonitis die Antikörpertiter über einen Zeitraum von drei Jahren. 54 % fielen innerhalb des ersten Jahres, 87% innerhalb von drei Jahren auf den Ausgangswert ab. In einer Studie von ANDERSEN (1) blieben die Titer über zwei bis 4 Monate nach Krankheitsbeginn erhöht. Die Beobachtungen über die Dauer der Immunantwort sind also sehr unterschiedlich.

Da ein Titerabfall jedoch auch bei drei Patienten der Gruppe C (Infektion/ Tod) am 12., 13. und 27. Tag nach Infektionsbeginn zu sehen war, müssen an diesem Phänomen noch andere Mechanismen beteiligt sein (vgl. 4.4.1., Bsp.3 u.4). Denkbar wären auch ein Verbrauch von Antikörpern (36), eine Suppression der Proteinsynthese durch Endotoxine, wie sie schon für *Pseudomonas aeruginosa* beschrieben wurde (56), sowie eine Verschiebung von Plasmaproteinen ins Interstitium aufgrund endotoxinbedingter Erhöhung der Kapillarpermeabilität im Rahmen des septischen Geschehens (56). Gerade der letztgenannte Punkt könnte den in Zusammenhang mit einem septischen Schock beobachteten, rapiden Titerabfall erklären (vgl. 4.4.1., Bsp.4).

Bei insgesamt 39 Patienten wurden die Antikörpertiter gegen verschiedene gram-negative Erreger oder verschiedene Vertreter einer Species (unterschiedliche Antibiotogramme) bestimmt. 8 Patienten, die überlebten, und 7 Patienten, die verstarben, bildeten Antikörper gegen mehrere Keime.

Werden bei einem Patienten postoperativ verschiedene gram-negative Erreger isoliert und liegen klinische Zeichen einer septischen Allgemeininfektion vor, so kann, bei negativer Blutkultur durch die parallele Titerbestimmung ein Rückschluß auf den oder die

ätiologisch verantwortlichen Keime möglich sein (vgl. 4.4.1., Bsp.5 u.6). Es wird somit, wie auch schon bei Kontrollgruppe A aufgezeigt, eine Differenzierung zwischen Infektion einerseits und Oberflächenbesiedelung bzw. Kontamination des Untersuchungsmaterials andererseits, möglich. Dies ist wichtig, v.a. im Hinblick auf die zunehmende Bedeutung nur fakultativ pathogener Keime als Erreger schwerer Allgemeininfektionen. Auch NETER (47, 49) und FREITAG (17,18) weisen in zahlreichen Untersuchungen auf die Bedeutung der spezifischen Immunantwort für die Interpretation bakteriologischer Befunde im Hinblick auf ihre klinische Signifikanz hin.

Ein Phänomen, das NETER (47, 49) wiederholt beschreibt, ist ein geringer Anstieg des Antikörpertiters gegen heterologe Antigene, d.h. gegen die O-Antigene von Bakterien, mit denen der Patient keinen nachweisbaren Kontakt hatte. Als Erklärung dafür diskutiert er die Möglichkeit eines vorausgegangenen Kontakts mit dem Erreger, der jetzt nicht mehr nachweisbar ist oder die Möglichkeit " einer unspezifischen Mitreaktion im Sinne einer anamnestischen Reaktion " (46). Die Annahme, daß es sich dabei grundsätzlich um Kreuzreaktionen aufgrund gemeinsamer Antigene handelt, wurde auch in den eigenen Untersuchungen durch zahlreiche Absorptionsversuche widerlegt (45,46,47,48).

Die hohe Spezifität wird durch ein unter 4.4.1. dargestelltes Beispiel (Bsp.7) unterstrichen. Es zeigt, daß die Immunantwort gegen zwei Serotypen der Species *Proteus mirabilis* sowohl hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs als auch hinsichtlich der absoluten Höhe der Antikörpertiter unterschiedlich verläuft. Gegen *Proteus vulgaris* waren keine Antikörper nachweisbar. In Absorptionsversuchen ließen sich die Titer für den homologen Stamm nur um jeweils eine Verdünnungsstufe reduzieren.

Signifikante Erhöhungen des Antikörpertiters gegen die O-Antigene der patienteneigenen Erreger traten in Kontrollgruppe A bei zwei Patienten (15,4%) auf. Bei beiden waren die Erreger u.a. auch aus Urinproben isoliert worden. Der mögliche Zusammenhang zwischen einer Harnwegsinfektion und der Bildung spezifischer Antikörper wurde bereits diskutiert. In Patientengruppe B reagierten 71,4 % (10 Pat.), in Gruppe C 50% (10 Pat.) mit der Bildung von Antikörpern.

Die aus der Literatur erhältlichen Angaben über die Häufigkeiten positiver Immunantworten sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt:

Autor	Pat.- zahl	% pos. Immun- antwort	Bemerkungen
E. NETER 1955 (46,47)	11	72,7 %	nachgewiesene Salmonellose
E. NETER 1973 (50)	30	80,0 %	Kinder mit eitriger Peritonitis
F. DIAZ, E. NETER 1970/74 (10,51)	31	70,8 %	Pseudomonas aus der Lunge Mucoviszidosekranker
V. FREITAG 1975 (17)	12	75,0 %	nachgewiesene Serratia- Bakteriämie
J. CROWDER 1977 (7)	84	66,0 %	Enterobakterien von ver- schiedenen Isolierungsstellen
K. GRIFFITHS 1977 (26)	64	71,0 %	nachgewiesene Serratia- Bakteriämie
H. ANDERSEN 1965 (1)	36	91,6 %	akute Pyelonephritis
H. ANDERSEN 1966 (2)	22	100,0 %	akute Pyelonephritis
U. JODAL 1975 (31)	94	89,0 %	akute Pyelonephritis

Tab. 5.-2. : Häufigkeiten signifikanter Immunantworten aus verschiedenen Untersuchungen.

Die Tabelle zeigt, daß bei nachgewiesener Bakteriämie in 71 bis 80 % der Fälle, übereinstimmend mit den eigenen Befunden in Patientengruppe B, mit einer signifikanten Immunantwort zu rechnen ist.

Prä- und postoperativ gleichbleibend hohe Titer fanden sich bei jeweils zwei Patienten der Gruppen A und C, in Gruppe B bei drei Patienten. Eine mögliche Erklärung dafür wurde bereits diskutiert.

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen, in denen die Häufigkeiten positiver Immunantworten bei postoperativen Infektionen zum klinischen Verlauf (Genesung oder Tod) in Beziehung gesetzt werden. In den eigenen Untersuchungen zeigten 71 % der Patienten, die überlebten, und 50 % der Patienten, die verstarben, signifikante Erhöhungen der Antikörpertiter. Wie Abb. 4.4.-8. (S.50) deutlich macht, unterscheiden sich diese beiden Gruppen nicht nur hinsichtlich der Häufigkeiten signifikanter Titeranstiege, sondern auch hinsichtlich der Höhe der Antikörpertiter. Während in Gruppe B vor und zu Beginn der Infektion die Häufigkeiten, mit denen bestimmte Titer gemessen wurden, mit denen der Kontrollgruppe A weitgehend übereinstimmen, wurden in Gruppe C schon zu diesem Zeitpunkt öfter niedrigere Titer gemessen. Dies zeigte sich verstärkt im Verlauf der Infektion; in Gruppe B lagen 38,4 % aller Antikörpertiter zwischen 1:80 und 1:640, gegenüber nur 14,5 % in Gruppe C.

An diesem Punkt stellt sich nun die Frage nach den Ursachen für die geringere Antikörperbildung bei den Patienten, die verstarben. Folgende Faktoren wurden, auch in Zusammenhang mit dem in einigen Fällen beobachteten Titerabfall, diskutiert:

- Immundefizit aufgrund der Grunderkrankung
- erworbenes Antikörpermangelsyndrom im Rahmen einer Infektionskette (36)
- Verbrauch von Antikörpern (36)
- Hyperkatabolismus (3)
- Suppression der Proteinsynthese durch Endotoxine (56)
- Verlust von Plasmaproteinen durch Sekretion in den Gastrointestinaltrakt (3)
- Verschiebung von Plasmaproteinen ins Interstitium im Rahmen des septischen Geschehens (56)

Es steht zu vermuten, daß der bzw. die im Einzelfall zutreffenden Faktoren unterschiedlich sind.

Aus klinischer Sicht stellt sich ferner die Frage nach der biologischen Wertigkeit der Antikörper.

McCABE (40) untersuchte 1973 die protektive Wirkung von Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien bei Tier und Mensch.

Während beim Tier ein eindeutiger Schutzeffekt nachzuweisen war, zeigte er anhand einer Untersuchung an 206 Patienten, daß zwischen der Höhe der Antikörpertiter und der Häufigkeit von septischem Schock mit Todesfolge kein Zusammenhang besteht. Es ließ sich also kein eindeutiger protektiver Effekt nachweisen.

Dafür sprechen auch die Häufigkeit gram-negativer Infektionen trotz der "Normal-Antikörper", die bei den meisten Menschen im Serum zu finden sind, sowie Rezidive bei Harnwegsinfekten mit renaler Beteiligung trotz hoher spezifischer O-Antikörpertiter.

Auch NETER (51) beobachtete, daß hohe Titer gegen *Pseudomonas aeruginosa* nicht zur Elimination des Erregers aus den Atemwegen Mukoviszidosekranker führen.

In einer weiteren Studie am gleichen Patientengut untersuchte McCABE (41) 1975 die spezifischen Ig M- und Ig G-Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz. Er kam zu dem Ergebnis, daß nicht die Ig M-Titer mit dem klinischen Verlauf korrelieren, sondern daß ein

statistisch signifikanter Bezug zum spezifischen Ig G-Titer besteht. Eine Erklärung dafür besteht nach McCABE (41) in der von SMITH (59) gemachten Beobachtung, daß Ig G-Antikörper effektiver als Ig M-Antikörper in der Opsonisierung gram-negativer Bakterien sind.

Hinsichtlich der Funktionsfähigkeit des Immunsystems muß auch an seine Beeinträchtigung durch maligne Grunderkrankungen und / oder durch therapeutische Maßnahmen im Sinne eines symptomatischen Antikörpermangelsyndroms gedacht werden. Solche Immundefizite werden häufiger bei Patienten mit malignen Erkrankungen des lymphoretikulären Systems als bei Patienten mit soliden Tumoren gesehen. Betroffen sein können sowohl die humorale (z.B. Leukämie) als auch die zelluläre Immunität (z.B. Morbus Hodgkin).

Von NETER (52), DIAZ (10), GRIFFITHS (26) und SURGALLA (61) liegen Untersuchungen über die Häufigkeit signifikanter Immunantworten bei Patienten mit malignen Erkrankungen vor. Die wichtigsten Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt :

Autor	% pos. Immunantwort, gesamt	solide Tumoren	RES-Tumor.	Bemerkungen
F. DIAZ 1970 (10)	37,5 %	46,3 %	13,3 %	Pseudomonas aus BK Wunde, Trachea, etc.
M. SURGALLA 1975 (61)	59 %	69,7 %	44 %	Enterobakterien aus Blutkultur
K. GRIFFITHS 1977 (26)	31 %	33 %	13 %	Serratia aus BK Wunde, Trachea, etc.
E. NETER 1979 (52)	48 %	61 %	44 %	Enterobakterien aus Blutkultur

Tab. 5.-3. : Häufigkeiten signifikanter Immunantworten bei Patienten mit soliden Tumoren und malignen Erkrankungen des RES. (BK = Blutkultur).

Es wird deutlich, daß in der Patientengruppe mit soliden Tumoren deutlich häufiger signifikante Titeranstiege beobachtet werden als in der Gruppe mit malignen Erkrankungen des RES (Leukämie, M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom, Plasmazytom).

In den eigenen Untersuchungen wurde lediglich zwischen Patienten mit benignen und malignen Erkrankungen unterschieden. Von 22 Patienten mit gutartigen Erkrankungen reagierten 72,7 % mit der Bildung von Antikörpern gegenüber nur 41,7 % der Patienten mit bösartigen Leiden. Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Angaben zwar nur von begrenzter Aussagekraft, stimmen aber mit der Literatur (Keime aus Bk, Wunde, Trachea, etc.) weitgehend überein.

Im Laufe der Untersuchungen fiel auf, daß hinsichtlich der Bildung spezifischer Antikörper Unterschiede zwischen den einzelnen Mikroorganismen bestehen. Auffallend ist der hohe Prozentsatz signifikanter Titererhöhungen für die Erreger Klebsiella (50%), Enterobacter (67%) und Citrobacter (50%) gegenüber Proteus (16%) und Pseudomonas aeruginosa (18,5%). Da die Keime in den seltensten Fällen aus der Blutkultur isoliert wurden, liegt die Vermutung nahe, daß sich die Erreger in ihrer Invasivität und damit in ihrer Fähigkeit mit Zellen des Immunsystems in Reaktion zu treten, bei lokaler Infektion unterscheiden. Dies wird jedoch in zwei von NETER (52) und SURGALLA (61) stammenden Untersuchungen widerlegt, in denen alle Erreger aus Blutkulturen angezüchtet wurden und dennoch deutliche Unterschiede zu sehen sind :

Autor	SURGALLA (61)		NETER (52)	
Erreger	gesamt	signifikanter	gesamt	signifikanter
	bestimmt	Anstieg	bestimmt	Anstieg
E.Coli	33	20 (61%)	44	26 (59%)
Klebsiella	19	10 (53%)	14	6 (43%)
Pseudomonas	2	1	15	5 (33%)
Enterobacter	3	3	3	1
Serratia	3	-	-	-
Salmonella	-	-	3	2
Proteus	-	-	5	1

Tab. 5.-4. : Häufigkeiten signifikanter Titeranstiege für verschiedene Erreger.

Die Zusammenhänge zwischen Antikörperbildung und Art des Erregers bedürfen noch einer Klärung. Daß dennoch eine Beziehung zwischen dem Ort der Erregerisolierung und der Immunantwort besteht, zeigte GRIFFITHS 1977 (26). Er verglich in seiner Studie Patienten mit positiver Blutkultur mit Fällen, bei denen die Erreger nur aus den Atemwegen, den ableitenden Harnwegen und von Wunden stammten. Die Häufigkeit signifikanter Titeranstiege lag für die erste Gruppe bei 71 %, für die zweite Gruppe nur zwischen 22 und 31 %

Immunglobuline Iq G und Iq M

Daß ein Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und der Serumeiweißkonzentration besteht, ist seit langem bekannt (64), und bereits 1962 haben LINDEN-SCHMIDT und ERDMANN (36) die Bedeutung eines erworbenen Antikörpermangels und seine Folgen für den postoperativen Heilungsverlauf untersucht. Erst seit 1966 aber rückt die Bedeutung der körpereigenen Immunabwehr durch die Immunglobuline und ihre cellulären und komplementären Elemente für die Entwicklung und Ausbreitung von postoperativen Infektionen mehr in den Vordergrund (23). Die Untersuchungen zweier Arbeitsgruppen ergaben einmal, daß im Alter die spezifischen Antikörper vermindert sind und zum anderen, daß bei älteren Patienten der Prozentsatz postoperativer Wundheilungsstörungen infolge bakterieller Infektion stark ansteigt. Daraus wurde deutlich, daß, vor allem nach nur bedingt aseptischen Operationen, ein voll funktionsfähiges Immunsystem für einen unkomplizierten Heilverlauf benötigt wird (23). 1969 erschien dann erstmals ein Bericht, in dem über eine Beeinträchtigung der Immunlage durch die Operation selbst berichtet wurde. Beobachtet wurde ein Absinken von Immunglobulinen und Komplementaktivität im Serum nach Eingriffen in extrakorporaler Zirkulation am Herzen (27). PARKS (54) zeigte, daß auch die zellvermittelte Immunität über eine verminderte Transformierbarkeit von Lymphozyten beeinträchtigt wird. Die Untersuchungen von GIERHAKKE (21,22,23) zeigten dann, daß dieser Konzentrationsabfall der Immunglobuline bei allen Operationen zu beobachten ist und eine eindeutige Korrelation zu Größe und Schwere des Eingriffs aufweist. Er interpretierte dies in erster Linie als Folge des postoperativen Katabolismus, verstärkt durch die unterschiedliche Dauer der post-

operativen Nahrungskarenz.

Da die Immunglobuline einen quantitativ meßbaren Parameter der humoralen Immunantwort darstellen, soll in dieser Studie untersucht werden, inwieweit sich prä- und postoperative Messungen der Immunglobuline Ig G und Ig M mit dem Heilverlauf korrelieren lassen und inwieweit sie sich zur postoperativen Überwachung eignen.

Die aktuelle Konzentration der Immunglobuline im Serum ist, wie die aller Plasmaproteine, das Resultat anaboler und kataboler Stoffwechselprozesse und ist abhängig von ihrer Verteilung zwischen Plasma und Interstitium. Darüber hinaus wird sie von der Stimulierung des Immunsystems durch Antigene, sowie von der Funktionsfähigkeit der Plasmazellen beeinflusst. Das Ausmaß der Immunglobulinbildung ist zudem genetisch bedingt (56). Eine weitere Rolle spielen Alter, Geschlecht (35) und die Ernährung (4).

Angesichts dieser Faktoren erscheint es verständlich, daß sich Normbereiche für die Immunglobulinkonzentration nur schwer definieren lassen, und auch die erheblichen Standardabweichungen bei der Berechnung der arithmetischen Mittelwerte lassen sich erklären.

Postoperativ können daher nur Verlaufsbeobachtungen und niemals die Beurteilung von Einzelwerten zu einer Aussage führen.

Bei den eigenen Untersuchungen konnte, in Übereinstimmung mit den Untersuchungsergebnissen von GIERHAKE (21,22,23) sowie DUSWALD (12), kein Zusammenhang zwischen präoperativer Ig G- und Ig M-Konzentration und dem Heilverlauf gefunden werden. Frühzeitige Messungen lassen also eine Gefährdung des Patienten nicht erkennen. Prognostische Hinweise ergeben sich allenfalls aus einer bereits präoperativ evidenten, ausgeprägten Dysgammaglobulinämie, wie sie

TUNN (62) bei 6 Patienten, die postoperativ septische Wundinfektionen entwickelten, beobachtete.

Postoperativ war bis zum zweiten Tag der auch von HEROLD (29), ECKERT (13), GIERHAKE (21,22,23), DUSWALD (12) MANZ (39) und TUNN (62) beschriebene Konzentrationsabfall zu beobachten. Er lag in weitgehender Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren für Ig G bei rund 30%, für Ig M zwischen 20 und 30 %. Von GIERHAKE (21,22,23) wird dies in erster Linie als Folge des postoperativen Katabolismus interpretiert. Er zeigte, daß sich durch hochkalorische parenterale Ernährung und Zufuhr essentieller Aminosäuren das Ausmaß dieses Konzentrationsabfalls mildern läßt. Als weitere Ursachen für den Konzentrationsabfall werden von GOFFERJE (24), ECKERT (13) u.a. auch ein Einfluß verschiedener Narkosemittel auf die Reaktionslage des RES und eine Hemmung der Immunglobulinbildung durch anhaltend hohe Glukokortikoidspiegel diskutiert.

Erst im weiteren Verlauf zeigten sich bei den eigenen Untersuchungen deutliche Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Bei komplikationslosem Heilverlauf näherten sich die Werte für Ig G und Ig M innerhalb einer Woche dem Ausgangswert. Bei den Patienten, bei denen septische Infektionen auftraten, folgte bei Infektionsbeginn ein weiterer Abfall des Ig G um 20 %. Dieser Befund deckt sich mit den anderer Autoren, die bei akuten Entzündungen eine Erniedrigung des Ig G beschrieben (33).

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Ig M: während es bei den Patienten mit letalen Komplikationen zu Beginn der Infektion ebenfalls um weitere 20 % abfiel und später nicht mehr anstieg, blieb es bei den Patienten, die überlebten, zunächst gleich, stieg aber dann nach 3 bis 6 Tagen, im gleichen Zeitraum also, in dem auch ein Anstieg der spezifischen Antikörper beobachtet wurde, um bis zu 100 % über den Ausgangswert

an. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (21,56) läßt sich feststellen, daß bei akuten Fällen mit letalen Komplikationen die Ig M-Werte wesentlich niedriger lagen als bei den Patienten, die überlebten. Dies war schon zu einem Zeitpunkt der Fall, als noch keine klinischen Hinweise auf den Krankheitsverlauf (Genesung oder Tod) vorlagen.

Es ist bekannt, daß gegen gram-negative Bakterien v.a. Antikörper der Klasse Ig M gebildet werden. Dies mag den Anstieg dieser Fraktion in Patientengruppe B erklären. Warum das Ig M bei den Patienten, die verstarben, nicht anstieg muß offenbleiben. Als mögliche Ursachen kommen ein Immundefizit aufgrund der Grunderkrankung, ein im Rahmen einer Infektionskette erworbenes Antikörpermangelsyndrom (36), ein Verbrauch von Antikörpern (36) oder eine Suppression der Proteinsynthese durch Endotoxine (56) in Frage.

Nach Untersuchungen von ECKERT (13) könnte in Zukunft die Messung lokaler Immunglobulinkonzentrationen, z.B. in der Bauchhöhle, für die Erforschung des Infektionsgeschehens von Nutzen sein.

C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein wird zu den "Akute-Phase-Proteinen" gezählt, zu denen u.a. auch das α_1 -Glykoprotein und das Coeruloplasmin gehören. Ein Anstieg dieser Proteine, die sog. "Akute-Phase-Reaktion", gilt als "unspezifische Antwort auf infektiöse und nicht-infektiöse Entzündungsprozesse, zelluläre und nicht-zelluläre Nekrosen sowie maligne Neoplasien" (60).

Klinische Bedeutung erlangte das CrP bisher vor allem als Screeningmethode und in der Diagnostik von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und der Kollagenosen, bei denen die CrP-Werte gegenüber anderen routinemäßig eingesetzten Entzündungsparametern wie z.B. BSG, Leukozytenzahl u.a. bessere und frühzeitig verfügbare Hinweise liefern (34,55). Zunehmende Bedeutung erlangte die Bestimmung des CrP in der Erkennung und Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle bakterieller Infektionen. So berichten ORLOWSKI (53), HANSON (28), FELIX (14), SAXSTAD (58) und SABEL (57) über den Wert dieser Methode für die Früherkennung der Neugeborenen-sepsis und -meningitis und auch als Erfolgskontrolle für die antibiotische Therapie.

Die eigenen Untersuchungen gingen nun der Frage nach, inwieweit sich die quantitative Bestimmung dieses Proteins für die postoperative Überwachung sowie für die Verlaufskontrolle postoperativer Infektionen eignet. Dabei erwies sich das CrP als sehr empfindlicher Parameter.

Bei allen Patienten konnten postoperativ CrP-Erhöhungen beobachtet werden, die auf die Gewebetraumatisierung zurückzuführen sind.

Bei ungestörtem Heilverlauf kehrten die Werte nach einem Maximum am 1. oder 2. postop. Tag allmählich auf den

Ausgangswert zurück. Lagen bereits vor dem Eingriff infolge entzündlicher oder maligner Grunderkrankungen erhöhte CrP-Werte vor, erfolgten die Konzentrationsänderungen auf einem höheren Niveau, weshalb zur Beurteilung stets ein präoperativer Meßwert zu fordern ist.

Traten postoperativ infektiöse Komplikationen auf, blieb der Konzentrationsabfall entweder ganz aus, oder einem anfänglichen Absinken folgte ein erneuter Anstieg. Bemerkenswert waren die bei der Hälfte aller Patienten, die verstarben, zu beobachtenden starken Schwankungen der Werte. Fallende CrP-Spiegel dürfen also nicht immer als Zeichen einer Besserung gesehen werden. Auch Verschlechterungen des Krankheitszustandes, z.B. durch einen septischen Schock, wurden zuverlässig durch einen Anstieg des CrP, in einem Fall bis zum 30-fachen der Norm (vgl.4.6., Bsp.3), beantwortet.

Auf die Frage wie rasch das Einsetzen der Infektion durch das C-reaktive Protein angekündigt wird, kann im Rahmen dieser Studie keine Aussage gemacht werden, da hierzu mindestens tägliche Messungen notwendig sind.

Die geschilderten Ergebnisse decken sich mit denen von FISHER (16) und HANSON (28). FISHER konnte darüber hinaus zeigen, daß das CrP bereits innerhalb der ersten 6 Stunden postoperativ deutlich ansteigt und daß es dem Entzündungsbeginn rascher und zuverlässiger folgt als z. B. Leukozytenzahl und BSG.

Da das CrP in den Hepatozyten gebildet wird muß eine Einschränkung der diagnostischen Aussagekraft bei schweren Leberzellschädigungen in Erwägung gezogen werden

Zusammenfassung

Serologische und immunologische Untersuchungen nehmen heute in der Diagnostik verschiedenster Infektionen einen festen Platz ein. Oft stellen sie, bei fehlendem Erregernachweis, die einzige Diagnosemöglichkeit dar. Gelingt der Erregernachweis, können sie zur weiteren Klärung des Krankheitsbildes herangezogen werden. Die passive Hämagglutination zum Nachweis von spezifischen Antikörpern gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien hat sich in dieser Hinsicht in der Diagnostik infektiöser Darmerkrankungen, von Harnwegsinfektionen und für epidemiologische Studien bewährt.

Aufgabe jeder postoperativen Überwachung ist die Sicherung des Heilungsverlaufs. Infektionen in diesem Zeitraum stellen ein besonderes Risiko dar. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung ist in vielen Fällen von entscheidender Bedeutung.

Die passive Hämagglutination wird daher in der Überwachung von postoperativen Risikopatienten nur in ausgewählten Fällen als diagnostisches Hilfsmittel herangezogen werden können. Der Nachteil dieser Methode besteht vor allem darin, daß die Signifikanz der Befunde häufig erst über Titerbewegungen erkennbar wird und damit die Untersuchung mehrerer Serumproben im Abstand einiger Tage erforderlich ist.

In manchen Situationen aber stellt sich die Frage nach der Bedeutung des isolierten Erregers, vor allem im Zusammenhang mit fakultativ pathogenen Mikroorganismen oder wenn Kontamination des Untersuchungsmaterials oder einfache Oberflächenbesiedelung zur Diskussion stehen. Der Nachweis von spezifischen Antikörpern kann in solchen Fällen das invasive Verhalten eines Keimes nachweisen. Bei der Interpretation der Befunde ist allerdings zu beachten, daß die Werte wesentlich von der Leistungsfähigkeit des Immunsystems mitbesimmt sind. Das Ausbleiben einer spezifischen Immunantwort

kann also eine bakteriämische Verlaufsform nicht ausschließen, Ursache könnte ebenso eine primäre oder sekundäre Immunschwäche sein. Bei positiver Immunantwort wären therapeutische Maßnahmen hinsichtlich der Auswahl eines geeigneten Antibiotikums oder hinsichtlich der Substitution von Immunglobulinen denkbar.

Es ist bekannt, daß in Kliniken meist ein spezifisches Erregerreservoir mit relativ wenigen Serotypen auftritt (5). Diese Tatsache könnte die Möglichkeit eröffnen diese Keime durch exakte Klassifizierung zu identifizieren, um sie dann zur serologischen Diagnostik heranzuziehen. Die zeitlich aufwendige Präparation des Antigens, das jeweils aus den vom Patienten stammenden Erreger hergestellt werden muß, könnte somit entfallen.

Von den in dieser Studie bestimmten Parametern erscheint in erster Linie die quantitative CrP-Bestimmung geeignet den regelrechten Verlauf der Wundheilung zu kontrollieren bzw. bakterielle Infektionen frühzeitig zu erkennen und weitere z.B. bakteriologische Untersuchungen zu veranlassen. Zusätzlich zur fortlaufenden CrP-Kontrolle vermag auch die quantitative Bestimmung der Immunglobuline Ig G und vor allem des Ig M Rückschlüsse auf den postoperativen Verlauf zu geben. Allerdings sind auch diese Werte, ebenso wie die der spezifischen Antikörperbestimmung, in erster Linie von der Funktionsfähigkeit des Immunsystems abhängig. Bei der Beurteilung der Ergebnisse müssen folglich immer drei grundsätzliche Möglichkeiten in Betracht gezogen werden :

1. normaler Wiederanstieg des IgM bei unkompliziertem Heilverlauf
2. starker Anstieg bei Infektion
3. fehlender Anstieg bei Infektion und Immunschwäche

Insgesamt bleibt festzustellen, daß von den hier untersuchten Parametern der CrP-Bestimmung hinsichtlich Früherkennung einer Infektion und Verlaufskontrolle eindeutig der Vorrang gebietet.

Die zusätzliche Bestimmung der Immunglobulinkonzentration vermittelt in vielen Fällen prognostisch wertvolle Hinweise. Dies gilt auch für den Nachweis spezifischer Antikörper bei Infektionen mit gram-negativen Keimen, wenn patienteneigene Stämme als Antigene zur Verfügung stehen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 47 Patienten, bei denen im Anschluß an abdominal-chirurgische Eingriffe gram-negative Enterobakterien oder *Pseudomonas aeruginosa* isoliert wurden, wurden in insgesamt 328 Seren während des postoperativen Verlaufs die spezifischen Antikörpertiter gegen die O-Antigene gram-negativer Bakterien (passive Häm-agglutination nach E. Neter), die Immunglobuline Ig G und Ig M sowie das C-reaktive Protein (jeweils kinetische Nephelometrie) quantitativ bestimmt, um den Wert dieser Methoden für die postoperative Verlaufsbeobachtung zu prüfen.

Insgesamt 140 Stämme gram-negativer Enterobakterien bzw. *Pseudomonas aeruginosa* konnten aus Wunden, Drainagen, Trachea, Blut u.a. Untersuchungsmaterial isoliert werden. Alle Patienten mußten postoperativ auf der Intensivstation überwacht werden. Aufgrund der unterschiedlichen postoperativen Verläufe ließen sie sich drei Gruppen zuordnen:

- Gruppe A : unkomplizierter postoperativer Heilverlauf
(n = 13)
- Gruppe B : septische Allgemeininfektion und Genesung
(n = 14)
- Gruppe C : septische Allgemeininfektion mit Todesfolge
(n = 20)

Es wurden insgesamt 1150 Antikörpertiterbestimmungen durchgeführt.

- 15,4% der Patienten in Gruppe A, 71,4% der Patienten in Gruppe B und 50% der Patienten in Gruppe C zeigten signifikante Erhöhungen der Antikörpertiter gegen einen oder mehrere Erreger.
- Es ließ sich ein Zusammenhang feststellen zwischen der Höhe der Antikörpertiter und dem klinischen Verlauf :

Bei den Patienten, die verstarben, wurden während des

gesamten Beobachtungszeitraums öfter niedrigere Titer gemessen.

- Patienten mit malignen Erkrankungen bildeten zu einem geringeren Prozentsatz signifikante Antikörpertiter als Patienten mit benignen Erkrankungen.
- Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Häufigkeit signifikanter Immunantworten und der Erregerspezies. Für Klebsiella, Enterobacter und Citrobacter lagen die Häufigkeiten signifikanter Titeranstiege zwischen 50 und 66%, für Pseudomonas aeruginosa und Keime der Proteusgruppe dagegen nur zwischen 15 und 18 %.

Ein Anstieg des spezifischen Antikörpertiters gegen einen patienteneigenen Erreger kann eine bakterielle Infektion nachweisen und einen Erreger als ätiologisch verantwortlich identifizieren. Umgekehrt kann jedoch das Ausbleiben einer Immunantwort auch durch eine Immunschwäche bedingt sein. Für die Früherkennung von bakteriellen Infektionen und zur postoperativen Überwachung von Risikopatienten wird sich die Bestimmung der Antikörpertiter nur in Einzelfällen eignen, da zur Beurteilung von Titerbewegungen mehrere Serumproben im Abstand einiger Tage erforderlich sind.

In allen 328 Seren wurden die Immunglobuline Ig G und Ig M quantitativ bestimmt. Zur postoperativen Überwachung eignet sich v. a. das Ig M. Nach dem postoperativen Konzentrationsabfall waren drei grundsätzliche Möglichkeiten zu beobachten :

- normaler Wiederanstieg des Ig M bei unkompliziertem Heilverlauf (Gruppe A)
- starker Anstieg des Ig M bei Infektion (64% der Patienten in Gruppe B).
- fehlender Anstieg bei Infektion und Immunschwäche (80% der Patienten der Gruppe C)

Bei Patienten mit letalen infektiösen Komplikationen war das Ig M schon zu einem Zeitpunkt erniedrigt als noch keine klinischen Hinweise auf den Krankheitsverlauf (Genesung/Tod) vorlagen.

Auch bei der quantitativen Bestimmung des C-reaktiven Proteins konnten zwei grundsätzliche Möglichkeiten beobachtet werden :

- Nach dem postoperativen Anstieg Absinken des CrP innerhalb von ein bis zwei Wochen auf den Ausgangswert bei unkompliziertem Heilverlauf (Gruppe A)
- Nach dem postoperativen Anstieg verzögertes Absinken oder Wiederanstieg bei bakterieller Infektion (Gruppe B und C)

Bemerkenswert waren die bei 50 % der Patienten der Gruppe C zu beobachtenden starken CrP-Schwankungen. Ein Anstieg des CrP kann als sehr empfindliches Warnzeichen für infektiöse Komplikationen gesehen werden und sollte deshalb zur postoperativen Überwachung gefährdeter Patienten oder nach Operationen die,per se ein erhöhtes Infektionsrisiko mit sich bringen, eingesetzt werden

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersen, H.J., L.A. Hanson, K. Lincoln, I. Orskov, F. Orskov, J. Winberg : Studies on urinary tract infections in infancy and childhood IV. Relation of the Coli antibody titre to clinical picture and to serological type of the infecting Escherichia Coli in acute, uncomplicated urinary tract infections. Acta Paediatr. Scand. 54 (1965) : 247
2. Andersen, H.J. : Studies of urinary tract infections in infancy and childhood; VII. The relation of E. Coli antibodies in pyelonephritis as measured by homologous and common (Kunin) antigens J.Pediatr. 68 (1966) : 542
3. Backhausz, R., K.Merétey, Gy. Pétaš : Changes in the natural antibody titre in course of the infectious complications developing in patients given artificial respiration Ann.Immunol.hung. 16 (1972) : 51
4. Bessert, I., -J. Stute : Ernährungsgewohnheiten und Proteinstaus von chirurgischen Patienten in der präklinischen Phase Infusionstherapie 4 (1977) : 78
5. Caselitz, F.H., V. Freitag : Der Hospitalismus aus der Sicht des Mikrobiologen Lab. med. 3 (1979) : 27
6. Crowder, J.G., H.G. Gilkey, A.C. White : Serratia marcescens bacteremia Arch.Intern.Med. 128 (1971) : 247
7. Crowder, J.G., J.P. Rissing, J.W. Smith, A. White : A serologic response in human infection with Enterobacteriaceae Am.J.Med. Sciences 273 (1977) : 141
8. Daschner, F. : Krankenhausinfektionen an einem Universitätsklinikum Dtsch. Med. Wschr. 106 (1981) : 101

9. Daschner, F. : Epidemiologie krankenhauserworbener Sepsis
Münch. med. Wschr. 123 (1981) : 658
10. Diaz, F., L.L. Mosovich, E. Neter : Serogroups of *Pseudomonas aeruginosa* and the immune response of patients with cystic fibrosis
J.Inf.Dis. 121 (1970) : 269
11. Diaz, F., E. Neter : *Pseudomonas aeruginosa* : Serogroups and antibody response in patients with neoplastic diseases
Am.J.Med.Sciences 259 (1970) : 340
12. Duswald, K.H., J. Ring : Immunglobuline zur Frühtherapie von postoperativen Infektionen bei Risikopatienten
in : Immunglobulintherapie, H. Deicher, I. Stroehmann (ed.), Springer Verlag 1980
13. Eckert, P., M. Naber, M. Barbey-Schneider : Immunglobuline im Serum und Peritonealsekret in der frühen postoperativen Phase.
Chirurg : 52 (1981) : 403
14. Felix, N., H. Nakajima, B. Kagan : Serum C-reactive protein in infections during the first months of life
Pediatrics 37 (1966) : 270
15. Fischer, Wolfgang : Antikörperuntersuchungen bei Neugeborenen Säuglingen und Kindern mit Infektionen durch gram-negative Erreger, Diss. München 1981
16. Fisher, C.L., C. Gill, M.G. Forrester, R. Nakamura : Quantitation of " acute-phase proteins " postoperatively
Am.J.Clin.Path. 66 (1976) : 840
17. Freitag, V., F.H. Caselitz : Antikörpernachweis bei *Serratia marcescens* Infektionen
Infection 3 (1975) : 74
18. Freitag, V., E. Franzki : Serologische und immunologische Untersuchungen bei *E. Coli* Bakteriämien

19. Gärtner, L., H. Schmidt, W. Nimmich : Vergleich verschiedener Techniken der indirekten Hämagglutination zum Nachweis von Antikörpern gegen E. Coli
Z.Immun.Forsch. 147 (1974) : 91
20. Gaines, S., M. Landy : Prevalence of antibody to Pseudomonas in normal human sera
J.Bact. 69 (1955) : 628
21. Gierhake, F.W., D. Plock-Kömnick , E. Torrau, K. Heide, G. Schaper : Postoperative Verminderung der Immunglobuline und des Komplements und ihre mögliche Bedeutung für infektiöse Komplikationen
Langenbecks Arch.Chir.Suppl.Chir.Forum (1973): 385
22. Gierhake, F.W., R. Johannsen, R. Stöcker, L. Rickmeyer K.P. Ebert, W. Meyer-Hoepfel, I. Meyer-Hoepfel
Immunsuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung
Immun.Infekt. 3 (1975) : 116
23. Gierhake, F.W. : Immunglobuline in der operativen Medizin
Immun.Infekt. 9 (1981) : 162
24. Gofferje, H. : Das Verhalten von Präalbumin, Retinolbindendem Protein und der Immunglobuline unter dreiwöchiger Ernährungsrehabilitation
Infusionstherapie 4 (1977) : 360
25. Griffiths, K., T.C. Jewett, E. Neter : : Duration of antibody response to common enterobacterial and O-antigens of children with pyogenic peritonitis
Infection 4 (1976) : 1
26. Griffiths, K., M.J. Surgalla, J.E. Fitzpatrick, E. Neter : Antibody response to Serratia marcescens isolated from patients with malignant diseases
J.Clin.Microbiol. 6 (1977) : 499
27. Hairston, P., J.P. Manos, C.D. Graber, W.H. Lee : Depression of immunologic surveillance by pump-oxygenic perfusion
J.Surg.Res. 2 (1969) : 587

28. Hanson, L.A., Ch. Wadsworth : Das C-reaktive Protein
und sein diagnostischer Wert - insbesondere
bei Infektionen
Laboratoriumsblätter 29 (1979) : 60
29. Herold, G., B. Stephan, Th. Menzel : Plasmaprotein-
spiegel unter postoperativer parenteraler
Ernährung
Infusionstherapie 6 (1979) : 157
30. Holmgren, J., L.A. Hanson : Immunodiffusion studies on
Escherichia Coli ; 2. Charakterisation of
antigens used for passive hemagglutination
with an O 6 strain as a model
Acta Path.microbiol.scand. 77 (1969) : 727
31. Jodal, U. : The immune response to urinary tract infections
in childhood I. Serological diagnosis of
primary symptomatic infection in girls by
indirect hemagglutination
Acta paediatr.scand. 64 (1975) : 96
32. Keogh, E.V., E.A. North, M.F. Warburton : Hemagglutinins
of the Haemophilus group
Nature 160 (1947) : 63
33. Kienholz, M., G. Bindwald, K. Stockingen : Die Immun-
globuline
Dtsch. Ärztebl. Nr.22 (1973) : 1459
34. Laville, M., J.P. Revillard : La proteine C-reactive
Lyon Médical 243 (1980) . 59
35. Liappis, N., H. Beeser, Ch. Fritsche, G. Hildenbrand :
Einfluß von Alter, Geschlecht und Anti-
konzeptiva auf die mit Hilfe der kinetischen
Nephelometrie bestimmten IgA-, IgG-, IgM-,
a₁-Antitrypsin-, Haptoglobin- und Transferrin-
Konzentrationen im Serum gesunder Erwachsener
Lab.med. 5 (1981) : 73
36. Lindenschmidt, Th.-O., K.G. Erdmann : Die Bedeutung
des Antikörpermangelsyndroms für die Chirurgie
Langenbecks Arch.Klin.Chir. 299 (1962) : 244

37. Lodinova, R., V. Jouja, A. Lanc : Influence of the
intestinal flora on the development of
immune reactions in infants
J.Bakt. 93 (1967) : 797
38. Manz, R., G. Feifel, R. Drost, S. Wendt : Infektions-
probleme auf einer Intensivpflegestation
Anaesthesist 19 (1970) : 105
39. Manz, R. : Das Verhalten der Gammaglobuline bei
septischen Patienten einer Intensivpflege-
station
Anaesthesist 24 (1975) : 322
40. McCabe, W.R., A. Greely, T. Digenio, M.A. Johns :
Humoral immunity to type-specific and cross-
reactive antigens of gram-negative bacilli
J.Inf.Dis. 128 suppl. (1973) : 284
41. McCabe, W.R., M.A. Johns, S.H. Zinner, T. Digenio,
A. Greely : Type-specific and cross-reactive
antigens of gram-negative bacilli in protection
against infection
in : Gram-Negative Bacterial Infections and
Mode of Endotoxin Actions; B. Urbaschek,
R. Urbaschek, E. Neter (ed.) Springer Verlag 1975
42. Menzel, Th., G. Herold, B. Stephan : Postoperative
Serumspiegel von Immunglobulin, Präalbumin,
Retinol-bindendem Protein und Transferrin
Infusionstherapie 6 (1979) : 290
43. Neter, E., L.F. Bertram, D.A. Zak, M.R. Murdock,
C.E. Arbesman : Studies on hemagglutination
and hemolysis by Escherichia Coli antisera
J.exp.Med. 96 (1952) : 1
44. Neter, E., O. Westphal, O. Lüderitz, E.A. Gorzynski :
Erythrocyte-modifying, antibody-combining,
toxic and pyrogenic properties of entero-
bacterial lipopolysaccharide antigens
Fed.Proc. 14 (1955) : 473

45. Neter, E., O. Westphal, O. Lüderitz, R.M. Gino,
E.A. Gorzynski : Demonstration of antibodies
against enteropathogenic Escherichia Coli in
sera of children of various ages
Pediatrics 16 (1955) : 801
46. Neter, E., O. Westphal, O. Lüderitz, E.A. Gorzynski :
The bacterial hemagglutination test for the
demonstration of antibodies to Entero-
bacteriaceae
Ann.N.Y.Acad.Scienc. 66 (1956) : 141
47. Neter, E., E.A. Gorzynski, M. Gino, O. Westphal,
O. Lüderitz : The enterobacterial hemagglutination
test and its diagnostic potentialities
Canad.J.Microbiol. 2 (1956) : 232
48. Neter, E., A.M. Drislane, A.H. Harris, G.T. Jansen :
Diagnosis of clinical and subclinical
salmonellosis by means of a serologic
hemagglutination test
New Engl.J.Med. 261 (1959) : 1162
49. Neter, E. : The immune response of the host : An aid
to etiology, pathogenesis, diagnosis and
epidemiology of bacterial infections
Yale J.Biol.Med. 44 (1971) : 241
50. Neter, E., E.A. Kennedy, Th.C. Jewett : Antibody response
to common enterobacterial antigen of
children with pyogenic peritonitis
Infection 1 (1973) : 12
51. Neter, E. : Pseudomonas aeruginosa infection and
humoral antibody response of patients with
cystic fibrosis
J.Inf.Dis. 130 Suppl. (1974) : 132
52. Neter, E., D. Praino, E.K. Griffiths, M.J. Surgalla,
J.E. Fitzpatrick : The antibody response to
Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa
of patients with malignancies complicated
by bacteremia
Zbl.Bakt.Hyg.I.Orig.A 243 (1979) : 349

53. Orlowski, M., W. Ebel, F. Fuchs, S. Koletzko, U. Göbel :
CrP-Bestimmung zur Diagnostik und Ver-
laufsbeobachtung von Neugeborenen-Septikämien
Laboratoriumsblätter 32 (1982) : 178
54. Park, S.K., H.A. Wallace, J.I. Brody, W.S. Blakemore :
Immunosuppressive effects of surgery
Lancet 1 (1972) : 53
55. Pepys, M.B. : C-reactive protein fifty years on
Lancet March 21, 1981
56. Pétras, G., K. Merétey : Serum IgG, IgA and IgM changes
during infectious complications induced
by facultative pathogenic gram-negative
bacteria
Zbl.Bakt.Hyg.I.Abt.Orig.A 245 (1979) : 96
57. Sabel, K.G., Ch. Wadsworth : C-reactive protein in
early diagnosis of neonatal septicemia
Acta paediatr.scand 68 (1979). 825
58. Saxstad, J., L.A. Nilsson, L.A. Hanson : C-reactive
protein in serum from infants as de-
termined with immunodiffusion techniques
Acta paediatr.scand. 59 (1970) : 676
59. Smith, J.W., J.A. Barnett, R.P. May, J.P. Sanford :
Comparison of the opsonic activity of
 γ -G and γ -M-Anti-Proteus-Globulins
J. Immunol. 98 (1967) : 336
60. Sölter, J., G. Uhlenbruck : Neue Aspekte des C-reaktiven
Proteins
Dtsch. Med Wschr. Nr 10 (1982) : 391
61. Surgalla, M.J., E. Neter, J.E. Fitzpatrick : Antibody
response of patients with malignancies to
bacteremia with gram-negative bacteria
J. Clin. Mikrobiol. 1 (1975) : 298
62. Tunn, U., Th. Senge, E. Otten : Immunglobuline und
postoperative Wundinfektion
Gelbe Hefte 17 (1977) : 177

63. Uhr, J.W., M.S. Finkelstein : The kinetics of antibody
formation
Progr. Allergy 10 (1967) : 37
64. Zumtobel, V. : Die präoperative Statuserhebung
in : Postaggressionsstoffwechsel
G. Heberer (Hrsgb.), Schattauer Verlag
Stuttgart 1976, S. 69

Herrn Prof. Dr. Schierz danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung.

Frau Dr. Wilske, Frau Dr. Preac-Mursic, Herrn PD Dr. Duswald, Frl.v. Busch, Frl. Pfadler sowie den medizinisch-technischen Assistentinnen des bakteriologischen Labors möchte ich für die vielen Anregungen und die immer gewährte Hilfe und Beratung danken.

Lebenslauf

Am 30. 12. 1956 wurde ich als drittes Kind des Dr. med Albert März, Arzt für Allgemeinmedizin, und seiner Frau Elisabeth, geb. Beck in Bopfingen / Ostalbkreis geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Grundschule in Bopfingen und wechselte dann in das dortige Gymnasium über. Ab 1969 besuchte ich das Theodor Heuss-Gymnasium in Nördlingen, an dem ich 1975 die Reifeprüfung ablegte.

Im September 1975 begann ich eine Ausbildung zur medizinisch-technischen Assistentin am Max von Pettenkofer-Institut der Universität München. Im Sommersemester 1977 nahm ich das Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München auf. 1979 absolvierte ich dort das Physikum und ein Jahr später den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung. 1980 begann ich mit meiner Dissertationsarbeit am Max von Pettenkofer-Institut. Im Wintersemester 1981/82 legte ich den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung ab und trat im Oktober das Praktische Jahr an. Im Oktober/November 1983 bestand ich in München den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erwarb damit die Approbation als Arzt.

Seit 1.12.1983 bin ich als Assistenzärztin in der Praxis meines Vaters tätig.

